



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

EFICACIA DE LAS TERAPIAS SISTÉMICAS DE PRIMERA
LÍNEA EN ENFERMOS CON HEPATOCARCINOMA
AVANZADO

EFFICACY OF FIRST-LINE SYSTEMIC THERAPIES IN
PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCARCINOMA

Autor/a: María González Rebanal

Director/es: Dr. Carlos López López
Dra. Ana de Juan Ferré

Santander, 27 de mayo de 2024

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN	3
I. INTRODUCCIÓN	4
1. EPIDEMIOLOGÍA.....	4
2. ONCOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO	4
2.1. VHB Y VHC	5
2.2. ALCOHOL	6
2.3. ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCOHOLICA	7
3. BIOLOGÍA MOLECULAR	8
4. CLÍNICA Y DIAGNOSTICO.....	9
4.1. CHILD-PUGH Y ALBI.....	9
4.2. ALGORITMO DIAGNÓSTICO	10
5. CLASIFICACIÓN BCLC.....	12
6. TRATAMIENTO	13
6.1. ENFERMEDAD LOCORREGIONAL	13
6.2. ENFERMEDAD “AVANZADA”	15
II. OBJETIVOS.....	17
III. MATERIALES Y MÉTODOS	18
IV. RESULTADOS	20
1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.	20
2. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO	21
3. TOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO	22
4. DATOS DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO.	22
5. ESTUDIO DE LOS POTENCIALES FACTORES PRONÓSTICOS PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)	24
5.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE (SLP)	24
5.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE (SLP).....	27
6. ESTUDIO DE LOS POTENCIALES FACTORES PRONÓSTICOS PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)	28
6.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE (SG)	28
6.2. ANALISIS MULTIVARIANTE (SG).....	32
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	45
VII. BIBLIOGRAFÍA	46
AGRADECIMIENTOS	50

ABREVIATURAS

A - B	Atezolizumab - Bevacizumab
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AFP	Alfafetoproteína
ARN	Ácido ribonucleico
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CP	Child – Pugh
CTLA - 4	Antígeno 4 asociado al linfocito T Citotóxico
CYP2E1	Citocromo p450 2E1
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
HCC	Hepatocarcinoma
HUMV	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
HPP	Hiperqueratosis palmo - plantar
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IL -6	Interleucina 6
JNK	Cinasas c -JUN N- terminal
MAP	Proteínas activadas por mitógenos
mSG	Mediana de la supervivencia global
mSLP	Mediana de la supervivencia libre de progresión
m -TOR	Diana de rapamicina en mamíferos
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica
NF - K β	Factor nuclear de las cadenas ligeras kappa de las células B
PDGFR	Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
RNS	Radicales libres de nitrógeno
ROS	Radicales libres de O ₂
RWD	Real World Data
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
TACE	Quimioembolización transarterial
TARE	Radioembolización transarterial
TKI	Inhibidores de tirosin – quinasa
TLR4	Receptor tipo Toll 4
TNF – α	Factor de necrosis tumoral alfa
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C

RESUMEN

El hepatocarcinoma (HCC) es una neoplasia de mal pronóstico, con diagnóstico frecuente en etapas avanzadas y con opciones terapéuticas en esta fase puramente paliativas. Los inhibidores de la tirosina quinasa han constituido históricamente la primera línea de tratamiento sistémico. Sin embargo, los avances conseguidos en los últimos años han desplazado a estos fármacos como primera opción y han sido sustituidos por la terapia anti PD-L1, como el Atezolizumab, en combinación con el anti - angiogénico Bevacizumab. El beneficio clínico de estos tratamientos en la práctica asistencial diaria, fuera de los ensayos clínicos, es poco conocido. En este trabajo revisamos retrospectivamente a los pacientes tratados con esta opción de primera línea sistémica en los últimos años en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con el objetivo de aportar información de uso en vida real. Los pacientes de nuestra serie presentan unas características basales que difieren de las de los principales ensayos clínicos e incluso de las principales series de vida real, por lo que los resultados de efectividad y seguridad obtenidos deben compararse con mucha cautela. Además, en nuestra serie, identificamos potenciales factores pronósticos asociados con una mayor supervivencia en este tipo de pacientes.

Palabras clave: hepatocarcinoma avanzado, tratamiento sistémico, efectividad, seguridad, supervivencia.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumour with a poor prognosis, often diagnosed at advanced stages, where therapeutic options are primarily palliative. Historically, tyrosine kinase inhibitors have been the first line of systemic treatment. However, recent advances have shifted these drugs from the first-line option, replaced by anti PD-L1 therapy, such as Atezolizumab, in combination with the anti-angiogenic agent Bevacizumab. The clinical benefit of these treatments in everyday clinical practice, outside of clinical trials, is not well known. This study retrospectively reviews patients treated with this first-line systemic option in recent years at the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, aiming to provide real-world usage information. Our patient series has baseline characteristics that differ from those in major clinical trials and other real-world series, so effectiveness and safety results should be compared with caution. Additionally, we identify potential prognostic factors associated with increased survival in this patient group.

Key words: advanced hepatocarcinoma, systemic treatment, effectiveness, safety, survival.

I. INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA

El hepatocarcinoma (HCC), representa el 90% de los tumores primarios de hígado. Se trata del quinto cáncer más incidente en la actualidad, pasando al cuarto puesto si hablamos de su relación con la mortalidad. Se diagnostican aproximadamente 850.000 casos al año. (1,2)

Su incidencia varía según el área geográfica (3):

- Áreas de alta incidencia: Sudeste asiático y África Subsahariana.
- Áreas de mediana incidencia: Países mediterráneos y norte de Brasil.
- Áreas de baja incidencia: América, Australia y norte de Europa.

Así en nuestro medio, debido a lo previamente comentado, pasa a ser el decimotercero en la lista de los cánceres más frecuentes. Sin embargo, constituye hoy en día, la sexta causa de muerte por cáncer en España. Estos datos reflejan sin duda su alto índice de letalidad. (3,4)

En esta enfermedad, es también relevante hablar sobre ratio varón:mujer, el cuál es, 2,8:1 respectivamente (1). Esta diferencia en cuanto a sexos se acentúa en las zonas con una incidencia baja, en las que la ratio habitualmente queda en 7:1.

En 2022, la incidencia en España era de 6604 casos, suponiendo un 2,3% de todos los cánceres. De estos casos, 5100 correspondían a varones y 1504 a mujeres. Fue la causa del 4,5% de muertes ocasionadas en España por cáncer, 3416 hombres en este mismo año y de 1605 mujeres. Esta discordancia entre la incidencia y letalidad cuando desglosamos las cifras por sexos nos vuelve a reflejar de forma indirecta la elevada mortalidad que supone esta enfermedad: a pesar de ser el octavo cáncer más incidente en el varón y el decimoquinto en la mujer, cuando hablamos de la de mortalidad asociada a cáncer, pasa a ser el sexto cáncer que la causa en el varón y el noveno en la mujer (3,4).

2. ONCOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO

El HCC es el prototipo de tumor asociado a inflamación crónica (2), por tanto, todas aquellas situaciones que condicionen una inflamación hepática aumentan el riesgo de padecer este tumor.

En concreto, son dos las vías de la inflamación implicadas en el desarrollo de HCC: NF- κ B y JAK – STAT. También, la producción de radicales libres de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) por parte de las células inflamatorias, pudiera ser un mecanismo adicional fundamental en la actividad pro-oncogénica observada en los HCC (2).

Por último, el riesgo para el desarrollo de este tipo de tumores se encuentra especialmente incrementado cuando aparece cirrosis, estado en el cual el hígado de estos pacientes se encuentra infiltrado por células inmunes a la par que por células estrelladas (2).

2.1. VHB Y VHC

Cerca del 80% de los hepatocarcinomas diagnosticados a nivel mundial se deben a la infección por los virus hepatotropos VHB y VHC (5): 54,5% se atribuyen a VHB y 21,2% a VHC (6).

Se estima que en el mundo 257 millones de individuos presentarán una infección crónica VHB entre 2015 y 2030, de los cuales aproximadamente 5 millones morirán debido al desarrollo secundario de un HCC (5). Por su parte, el VHC, será la causa 75 millones de pacientes con infección crónica a nivel hepático y aproximadamente 9 millones desarrollaran secundariamente este tumor (6)

Teniendo en cuenta esto, es lógica la relación existente entre la distribución de estos virus y la mencionada incidencia variable del HCC según la zona geográfica considerada. Así estos tumores son causados por VHB, mayoritariamente, en el continente africano (excepto la parte norte) y el este asiático, mientras que la causa predominante en Europa, Norteamérica, Japón y otras partes centrales de Asia, Oriente medio (especialmente Egipto) y el norte de África es la infección por VHC (5)

Parece también racional la asociación inversa entre las tasas de vacunación poblacional contra estos agentes y las de la incidencia de HCC. Esta tendencia tiene también justificación asociada con el empleo creciente de tratamiento antiviral eficaz contra ambos virus. (5)

VHB

Se han identificado factores de mal pronóstico para padecer HCC como consecuencia de una infección por este virus como son: la carga viral alta, sexo masculino, la edad avanzada y la concurrencia con una enfermedad hepática activa (5).

Además, las alteraciones moleculares que ocasiona este virus hasta el desarrollo de HCC han sido bien estudiadas:

- Tras la infección por VHB, la replicación viral da lugar a ADN lineal bicatenario que puede integrarse en el genoma humano, dándose esta situación en el 95-90% de los casos de HCC. (6) Concretamente, la inserción tiene lugar dentro del promotor TERT, el cual activa la telomerasa y otros oncogenes entre los que se incluyen la ciclina E1 (2).
- Se han identificado también mecanismos oncogénicos en la proteína HBx del virus, siendo las principales el bloqueo de la apoptosis mediada por p53 y el aumento de la expresión de VEGF. Se da también la desregulación de micro ARNs

(miR), los cuales tienen un papel importante en la supresión de tumores. En concreto, los niveles de miR-18 se correlacionan positivamente con los niveles de AFP (marcador tumoral más específico de este tumor), el tamaño del tumor y la invasión intrahepática (6)

La mayor parte de HCC asociados a VHB se dan en las zonas endémicas mencionadas en ausencia de cirrosis, donde hasta el 30-50% de pacientes con infección acaban desarrollando este tumor. Esto nos hace deducir que el modo de transmisión, la duración de la infección y la exposición ambiental a la misma son determinantes en el desarrollo de HCC, ya que, 90% de los casos de HCC del primer mundo asociados a VHB son debidos a la presencia de cirrosis como consecuencia de la infección por este virus y no a la infección en sí misma. (5)

VHC

En el caso de VHC, la infección crónica es favorecedora del desarrollo de cirrosis hepática, siendo este el mecanismo principal por el cual el virus causa HCC y no estando tan claras alteraciones moleculares oncogénicas como VHB. Adquieren especial relevancia en estos casos las alteraciones de las vías inflamatorias previamente comentadas, así como la producción de ROS. (6) Si bien es cierto, que, en pacientes con cirrosis establecida, alcanzar una respuesta viral sostenida tras el tratamiento podría traducirse en una reducción del riesgo de desarrollo del tumor.

2.2. ALCOHOL

El alcohol es un carcinógeno de tipo 1 (7). Se estima que entre 0.86% y 5,6% de los diagnósticos de HCC anuales se deben a este tóxico, además, esta etiología concreta ocasiona un quinto de las muertes por HCC (8).

El riesgo de padecer HCC es proporcional a la cantidad de alcohol ingerida, así, el consumo de 50 gr. de etanol al día incrementa un 46% el riesgo de desarrollar un HCC respecto a la población general, este valor sube hasta un 66% si la ingesta supera los 100 gr diarios (6).

Este tóxico es actualmente el principal factor de riesgo para HCC en países desarrollados, debido al consumo elevado y a la baja incidencia de infección crónica VHB y VHC. (7)

La carcinogénesis mediada por el alcohol responde principalmente a los siguientes mecanismos fisiopatológicos (7):

- La oxidación a acetaldehído por la encima alcohol deshidrogenasa (ADH). Este compuesto es un mutagénico directo, formando aductos de ADN que promueven el fallo en la reparación del ADN, el daño mitocondrial y en última instancia, favorece la carcinogénesis. Los homocigotos para el alelo ADH1C1 (actividad enzimática más alta) son más susceptibles de padecer HCC, mientras que el alelo

ALDH22 (menor actividad enzimática) se ha asociado a HCC en el caso de bebedores excesivos.

- La formación ROS a partir del metabolismo del alcohol realizado por CYP2E1. Estos compuestos promueven la carcinogénesis mediante productos de la oxidación de los lípidos. También causan daño estructural y funcional del DNA, afectando a genes importantes en los procesos de replicación y transcripción.
- Una activación de la inmunidad innata a partir de la migración que ocasiona el alcohol de lipopolisacáridos al hígado, donde, interaccionando con el TLR4 de las células de Kupffer, da lugar a la formación de citocinas pro - inflamatorias como Il-6 y TNF alfa, implicadas en la carcinogénesis.
- El polimorfismo en la PNPLA3 (proteína 3 que contiene el dominio fosfolipasa similar a la patatina) se asocia a mayor predisposición de hepatopatía alcohólica en bebedores, ya que promueve la acumulación de triglicéridos y de la toxicidad de lípidos.

Sin embargo, al igual que en las etiologías anteriores, es el desarrollo de daño hepático en grado de cirrosis que ocasiona este tóxico el que en la mayor parte de los casos resulta en el desarrollo final de este tipo de tumor (2).

La incidencia de HCC a los 5-10 años del diagnóstico de cirrosis se sitúa en torno al 10% (8). Aunque sea una de las principales causas del desarrollo de este tumor, un diagnóstico de cirrosis no supone una alta probabilidad de desarrollo de HCC.

2.3. ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCOHOLICA

La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica es una entidad clínica que se caracteriza por la disfunción hepática, cuyo espectro comprende desde una esteatosis hepática simple por acumulación de lípidos (MAFLD) hasta su forma más grave, la esteatohepatitis (NASH) acompañada de necrosis e inflamación (estado precursor de la cirrosis). (9)

Esta entidad, está íntimamente relacionada con el síndrome metabólico (por el papel que juega el aumento de lípidos y la resistencia a la insulina), por lo que este es un factor de riesgo que influye determinadamente en la incidencia de HCC en países desarrollados (5). En concreto en España, la incidencia de HCC asociada con esta etiología en (NASH) es 0,2 por cada 1000 personas-años (10).

En estos enfermos, la presencia de NASH, asocia habitualmente otras metabopatías como la diabetes, etc...por otro lado, el sexo masculino y la edad confieren mayor probabilidad de desarrollo de HCC (10)

Al contrario que la mayor parte de lo mencionado hasta ahora, el desarrollo de HCC en presencia de NASH ocurre de manera frecuente en ausencia de cirrosis (5), cobrando en estos casos un gran papel la fisiopatología de esta enfermedad:

- Existe un desbalance del metabolismo debido a la aparición de resistencia a la insulina y la acumulación de ácidos grasos libres en el hígado. Su metabolismo en el hígado produce sustancias tóxicas que actúan promoviendo la inflamación y el estrés oxidativo. (9)
- La producción de ROS y de citoquinas pro - inflamatorias como TNF - alfa y TGF – beta dan lugar a una respuesta de estrés celular relacionado con el retículo endoplásmico, que resulta en una respuesta a proteínas desplegadas (UPR). Esto último es lo que da lugar, por última instancia, a la activación de JNK, una quinasa, y NF- κ B, ambos implicados en la inflamación del hepatocito y el proceso de apoptosis. (9)

Se produce así de nuevo un círculo vicioso que es clave en la inflamación crónica y el proceso de carcinogénesis.

En este escenario, las estatinas han sido útiles para prevenir la fibrosis y la hipertensión portal. Así, junto con su papel antiinflamatorio, las hacen al menos desde un punto de vista teórico una buena opción a explorar dentro del campo de la quimioprevención del HCC asociado a NASH (9).

3. BIOLOGÍA MOLECULAR

La identificación de algunas de las principales vías moleculares implicadas en la carcinogénesis y su aplicación en forma de medicina personalizada resulta complicada cuando hablamos del HCC, ya que, habitualmente el tumor aparece sobre un hígado enfermo que acumula inflamación crónica y multitud de injurias que ya han producido alteraciones genéticas previas a dicha carcinogénesis final. (11)

Algunas de las mutaciones descritas en este tipo de neoplasias son (2,12):

- Mutaciones en el promotor TERT que condicionan la sobreexpresión de la enzima telomerasa y se evita la senescencia de las células cancerosas.
- Mutaciones de CTNNB1 que activan la vía Wnt/ β -catenina. La β -catenina interactúa con los factores de transcripción Tcf/Lef, resultando en la activación de la proliferación, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis. Esta vía resulta especialmente relevante en HCC no relacionados con VHB.
- Inactivación del gen supresor de tumores p53 y del retinoblastoma, confiriendo de nuevo a las células resistencia a la apoptosis. Asociado al HCC por VHB.
- Activación de las vías Ras/Raf/MAP y PI3K/AKT-mTOR, que promueven la supervivencia de las células tumorales mediante la regulación coordinada de la apoptosis y el metabolismo celular.
- Amplificación de la ciclina D1, que descontrola la multiplicación celular, y los altos niveles de VEGF, que produce la neoangiogénesis y la proliferación tumoral.

Son precisamente algunas de estas mutaciones sobre las que actúan muchos de los fármacos empleados y útiles en el contexto de la enfermedad avanzada.

4. CLÍNICA Y DIAGNOSTICO.

En sus estadios iniciales, el HCC es una entidad generalmente paucisintomática. No es habitualmente hasta estadios incurables y avanzados cuando se manifiesta sintomáticamente con una marcada alteración de la función hepática y síndrome general asociado (2).

En etapas precoces, es posible un diagnóstico de despistaje a través de seguimiento mediante ecografía periódica en poblaciones con riesgo incrementado (pacientes con hepatopatía crónica previamente conocida) en la que se apreciarán nódulos de nueva aparición que deberán ser objeto de estudio según sus características. En contraposición, la determinación de AFP (marcador tumoral más específico del HCC), no ha resultado útil como método de diagnóstico o cribado (2,13).

Por lo anterior, existe la recomendación de cribado ecográfico cada 6 meses en los siguientes grupos (13):

- Pacientes cirróticos sea cual sea la etiología.
- Pacientes con hepatitis crónica por VHC con fibrosis.
- Pacientes con hepatitis crónica por VHB.

No existe aún suficiente evidencia acumulada para recomendar a día de hoy el cribado a pacientes con NASH sin cirrosis, aunque este es un campo actualmente en investigación.

Más concretamente, el cribado se enfoca en aquellos pacientes que, de ser diagnosticados, sean susceptibles de tratamiento no paliativo, es decir, aquellos que sean establecidos como Child Pugh A o B (13).

4.1. CHILD-PUGH Y ALBI

La escala Child – Pugh constituye actualmente el método más extendido de valoración pronóstica de pacientes con HCC y también sirve para conocer el riesgo quirúrgico de los pacientes con cirrosis y necesidad de trasplante hepático (14)

Esta herramienta emplea cinco criterios clínico-analíticos a los cuales se les asigna una puntuación del 1 al 3 en función de su severidad. Los parámetros son: bilirrubina directa, albúmina sérica, INR, ascitis y encefalopatía hepática (Fig.1) (14)

PARÁMETROS	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
ASCITIS	Ausente	Leve	Moderada
BILIRRUBINA mg/dL	<= 2	2-3	>3
ALBÚMINA g/dL	>3,5	2,8 -3,5	<2,8
TIEMPO DE PROTOMBINA (INR)	<4 1,7	4-6 1,7-2,3	>6 >2,3
ENCEFALOPATÍA	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Fig 1. Escala Child – Pugh.

La escala clasifica a los pacientes en tres categorías:

- Child – Pugh A: 5-6 puntos, la supervivencia a los 2 años es cercana al 100%.
- Child – Pugh B: Si de 7 a 9 puntos, la supervivencia a los 2 años es un 50%
- Child – Pugh C: Si de 10 a 15 puntos, la supervivencia a los 2 años es un 35%.

Existe actualmente otra clasificación más sencilla basada únicamente en los niveles séricos de albúmina y bilirrubina, que puede usarse de igual forma para valorar la función hepática y predecir la supervivencia en pacientes con HCC (15). Se trata de la escala ALBI, que clasifica a los pacientes 3 grupos:

- ALBI 1. Buena función hepática, lo que sugiere un mejor pronóstico.
- ALBI 2: Función hepática moderadamente deteriorada, sugiriendo un pronóstico intermedio.
- ALBI 3: Función hepática gravemente deteriorada asociada a un mal pronóstico.

4.2. ALGORITMO DIAGNÓSTICO (2,13)

En el cribado por ecografía a los perfiles mencionados, el hallazgo de nódulos o lesiones en parénquima hepático de reciente aparición constituya la base para sospechar un HCC. Suelen ser nódulos de ecogenicidad variable, borde irregular y bien delimitados.

- Si el nódulo es menor de 1 cm, no existe aún la evidencia suficiente para considerar que estamos ante un HCC, por lo que en este escenario se recomienda inicialmente repetir la ecografía en 3-4 meses. Si durante 24 meses de controles la lesión se mantiene estable en tamaño, se vuelve al cribado convencional cada 6 meses. Si por el contrario se observa crecimiento, se inicia de nuevo el algoritmo diagnóstico.
- Si el nódulo es mayor de 1cm, se iniciarán pruebas más específicas para la detección de HCC. Son especialmente eficaces, además de la biopsia, en este tipo de tumores las pruebas de imagen como el TC o RMN con contraste. El HCC se caracteriza por su comportamiento vascular. Mientras que el parénquima hepático sano consta de una vascularización mixta (arterial y portal), el patrón vascular del HCC es fundamentalmente arterial debido a la neovascularización.

Esta particularidad se traduce en una intensa captación de contraste en fase arterial tardía, a continuación de un lavado rápido del tumor en fases venosas. En la fase arterial tardía veremos la lesión hiperdensa, mientras que será hipodensa en la fase portal (Fig.2).

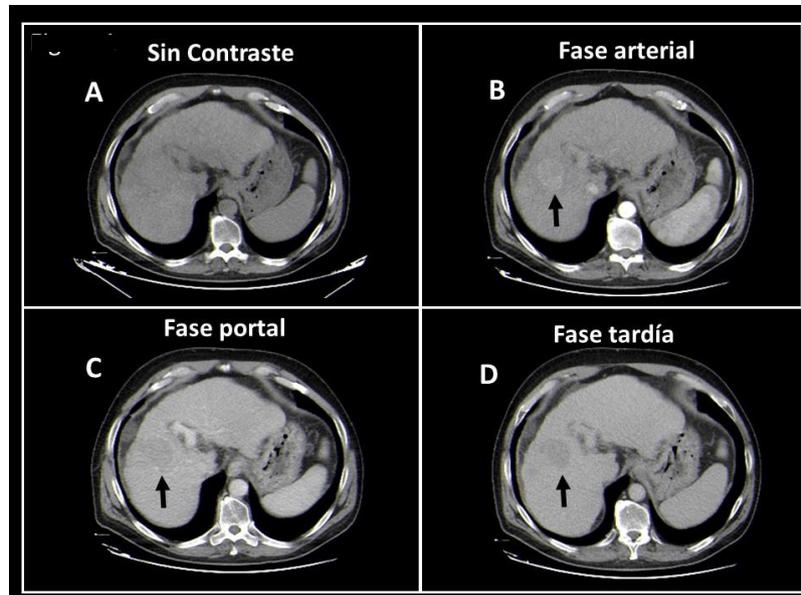
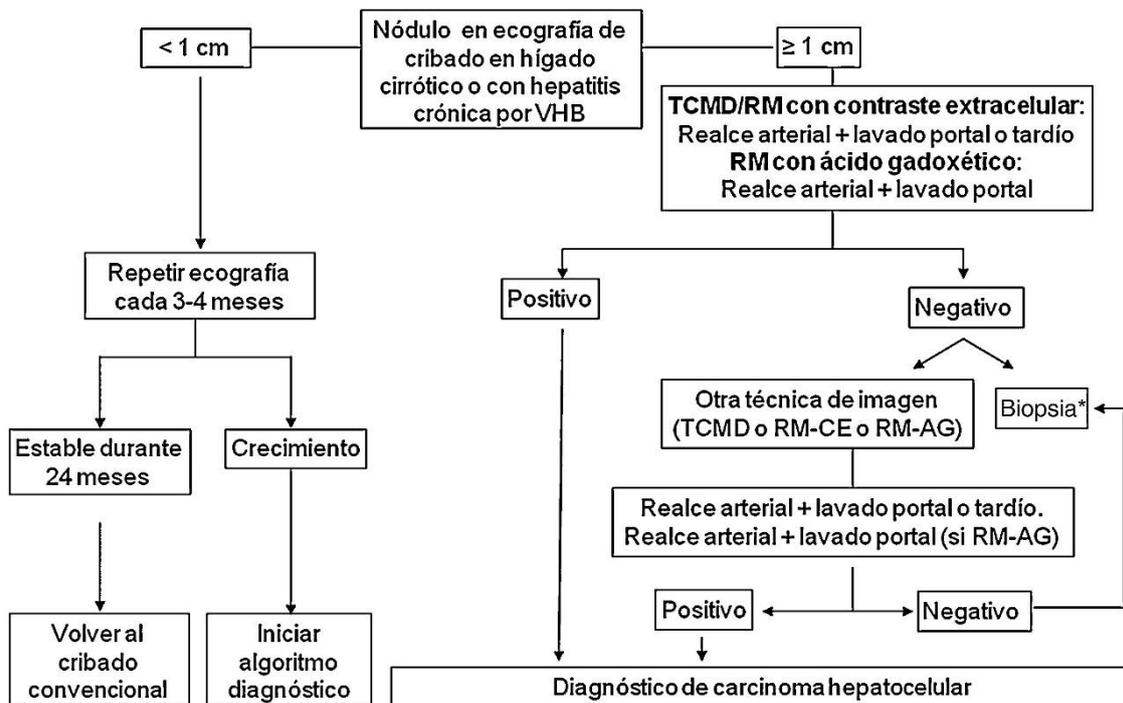


Figura 2. Cortes axiales de TC sin contraste (A) y con contraste intravenoso en fase arterial (B), portal (C) y tardío (D) donde se observa una lesión con realce en fase arterial y lavado en fase portal y con características de hepatocarcinoma (16).

Así, teniendo en cuenta que los pacientes con hepatopatía crónica previamente conocida sometidos a la prueba tienen una alta probabilidad pre – test de padecer HCC, un TC o RMN con contraste con patrón sugestivo de HCC alcanza una especificidad del 100% y por ello, bajo estas premisas, no es imprescindible la confirmación anatomopatológica para establecer el diagnóstico.

Si bien, el TC o RMN con contraste encuentran su desventaja cuando hablamos de lesiones de pequeño tamaño, ya que pueden no haber desarrollado aun neovascularización. Disminuye la sensibilidad de la prueba al 60-70%. Por ello, en el caso anterior, y en aquellos casos con resultados no concluyentes o sin hepatopatía crónica conocida, está indicada una segunda prueba radiológica (TC o RMN) y posiblemente una biopsia confirmatoria. Si esta biopsia resulta negativa, debemos tener un control estrecho repitiendo las pruebas de imagen en menor periodo de tiempo o incluso valorar una segunda biopsia.



* Dado que la probabilidad obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta en un 30% en nódulos menores de 2 cm, en caso de biopsia negativa, considerar repetirla o seguimiento estrecho por imagen.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico del hepatocarcinoma (13).

5. CLASIFICACIÓN BCLC (13, 17)

Aunque el estadiaje TNM sea la clasificación estándar para la mayoría de los tumores sólidos, en el escenario del HCC nos encontramos con ciertas limitaciones en su uso, ya que en estos enfermos no es suficiente estudiar la extensión del tumor, si no que la función hepática y el ECOG están intensamente relacionados con las opciones terapéuticas disponibles y su potencial beneficio.

Es por esto, que la clasificación actual de estos pacientes se basa de una forma generalizada a nivel mundial en otros sistemas como el propuesto por el grupo del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), que establece el estadiaje según la extensión tumoral, a la vez que tiene en cuenta las escalas de función hepática como el Child – Pugh y la presencia o no de síntomas relacionados con el tumor (ECOG o PS).

Las categorías o estadios recogidos en este algoritmo son:

- **BCLC 0:** Encontramos un único nódulo, menor de 2cm. No existen síntomas relacionados con la enfermedad (ECOG 0) y la función hepática es excelente, o una cirrosis compensada (Child – Pugh A).
- **BCLC A:** Incluye los pacientes con un nódulo solitario o bien hasta 3 nódulos de un máximo de 3 cm. No existe invasión portal o enfermedad extrahepática.

Tampoco aparecen síntomas de la enfermedad (ECOG 0) y la función hepática es buena (Child – Pugh A o B).

- **BCLC B:** Existe enfermedad multinodular que no cumple los criterios de BCLC A. No existe invasión portal o enfermedad extrahepática. El ECOG es de 0 y la función hepática es buena (Child – Pugh A o B).
- **BCLC C:** Supone habitualmente el límite para considerar un contexto de “enfermedad avanzada”, ya que en este estadio el dato característico es la existencia de invasión o trombosis portal (rama principal), la diseminación extrahepática o ambas. El ECOG es 1-2 o el Child Pugh es A-B.
- **BCLC D:** Independientemente del estadio tumoral, la función hepática es mala (Child Pugh C-D) o el estado general del paciente es malo (ECOG 3-4).

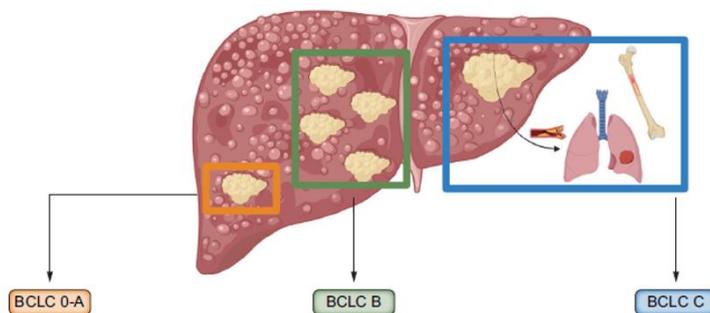


Figura 4. Afectación gráfica del HCC según la clasificación BCLC (15).

6. TRATAMIENTO

6.1. ENFERMEDAD LOCORREGIONAL (2, 13, 17)

BCLC 0

En estadios en los que solo existe un nódulo solitario sin más afectación y la función hepática es buena, podría pensarse como primera opción a considerar en la resección quirúrgica o la ablación por radiofrecuencia o microondas.

Sin embargo, debemos recordar que el HCC la mayoría de las veces se desarrolla en un contexto de cirrosis. Debido a esto y a la frecuente recurrencia que presenta el HCC incluso en casos con estadios iniciales, muchos de estos enfermos deben ser considerados para trasplante de hígado, en base generalmente a los criterios de Milán (18), especialmente aquellos que presentan síntomas de hipertensión portal (varices esofágicas y gradiente de presión en venas suprahepáticas mayor que 10mmHg) o presencia de factores adversos que sugieran un HCC con elevada posibilidad de recurrencia (invasión microvascular o nódulos satélites). Estos criterios incluyen un único tumor de hasta 5 cm o hasta tres tumores, ninguno mayor de 3 cm, sin invasión vascular ni metástasis extrahepática como características indispensables para el trasplante (18).

En el resto, con hígado aparente sano y ausencia de factores de mal pronóstico, la resección quirúrgica podría ser una buena alternativa.

Aquellos pacientes en este estadio que no cumplan los criterios de Milán, quedan en principio excluidos para el trasplante y también para resección, ya que en ellos los resultados en cuanto a supervivencia de técnicas como la ablación con radiofrecuencia o microondas es similar, menos arriesgada y por tanto de elección.

BCLC A

- Nódulo solitario: Si no existe hipertensión portal, se considera a estos pacientes candidatos a la resección quirúrgica, a no ser que presenten los mencionados factores de riesgo para la recurrencia, caso en el que serán candidatos a trasplante. Si el nódulo es menor de 3 cm, la ablación también puede ser una alternativa válida al ofrecer unos resultados de supervivencia similares a los de la resección. En el caso de que exista hipertensión portal, se considera que la resección quirúrgica conlleva un alto riesgo, por lo que las decisiones no son tan muy claras en este escenario, siendo lo más aceptado la resección por laparoscopia o el trasplante.
- Multinodular: Si se cumplen los criterios de Milán la opción elegida en estos casos es el trasplante hepático, ya que la ablación y la resección quirúrgica confieren una elevación de la morbimortalidad y peores resultados a largo plazo. Si, por el contrario, el paciente no es candidato a trasplante hepático, la ablación es el tratamiento de elección.

BCLC B

- En este escenario, el tratamiento más aceptado como estándar es la quimioembolización (TACE). Se trata de un tratamiento locorregional que, además, podría en determinados casos actuar como terapia puente o de “downstaging” al reducir la carga tumoral para poder cumplir los criterios de Milán y optar un trasplante hepático, a la vez que evita la progresión. Se trata de la infusión intraarterial de agentes quimioterapéuticos y la embolización de las arterias nutrientes del tumor, causando la necrosis de este. Los fármacos más utilizados son doxorubicina y el cisplatino. Existe una forma similar de terapia locorregional llamada TARE, que consiste en administración intrahepática/intraarterial de agentes radioactivos que actúan directamente de nuevo de forma local contra el tumor.
- En estos estadios, cuando la aplicación de TACE/TARE no es técnicamente posible por infiltración portal o extensión tumoral difusa, o se ha producido una progresión a pesar de haber utilizado previamente estas técnicas, la terapia sistémica será la más adecuada.

6.2. ENFERMEDAD “AVANZADA”

BCLC C

Esta situación representa aquellos casos en los que la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado, no candidatos por ello en principio a tratamientos locorreccionales, en la que las terapias sistémicas son de primera elección.

Hasta 2019, la única primera línea disponible era un inhibidor multiquinasa, Sorafenib, que actúa sobre múltiples receptores tirosina quinasa: VEGF1, PDGFR, KIT y RET. También está actualmente aprobado en este tipo de pacientes un segundo fármaco alternativo de acción similar llamado Lenvatinib, un inhibidor multiquinasa que actúa sobre los receptores VEGF1-3, FGF 1-4, PDGFR, RET y KIT que demostró no ser inferior a Sorafenib en el ensayo REFLECT (19). Cuando se progresa a esta primera línea, el paradigma es desalentador: en base a los resultados de los principales ensayos randomizados disponibles, la Agencia Europea del Medicamento solo permite el uso de Regorafenib, Cabozatinib (ambos inhibidores de tirosinas quinasa) y Ramucirumab (anticuerpo dirigido al receptor VEGF2) con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 3 a 5 meses (20). La FDA también permite el uso de la inmunoterapia Nivolumab (anticuerpo monoclonal que se une a los linfocitos T) basándose en el estudio CHECK – MATE 040 (20,21).

Es en el 2019 cuando la inmunoterapia basada en la combinación de Atezolizumab – Bevacizumab relega al Sorafenib y Lenvatinib como opción preferente de tratamiento en la etapa avanzada de esta enfermedad gracias a los resultados arrojados por el estudio IMbrave 150, cuya conclusión fue que la combinación confería una ventaja en cuanto a la tasa de respuesta tumoral obtenida, la supervivencia libre de progresión y, sobre todo, una supervivencia global significativamente mayor: una mediana de 19,2 meses de SG con Atezo - Bevacizumab frente a los 13,4 de Sorafenib (22). Atezolizumab es un inhibidor de PD -L1 (impidiendo selectivamente su unión con PD1, potenciando así la respuesta inmunitaria antitumoral) y Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF (17).

Esta combinación, encuentra su principal inconveniente en las contraindicaciones para su aplicación, fundamentalmente los pacientes no deben tener riesgo de sangrado en la endoscopia alta ni historial de sangrado por varices esofágicas. Tampoco deben tener enfermedades autoinmunes, hipertensión arterial o trastornos vasculares clínicamente significativos (17). En estos pacientes se podría optar aún por Sorafenib o Levantinib, opciones también a considerar en casos seleccionados como segunda línea a la progresión de Atezo – Bevacizumab en aquellos que no tenían contraindicaciones para la inmunoterapia (22).

Las últimas actualizaciones dentro del campo del tratamiento se basan en los resultados comunicados del estudio HIMALAYA. Se trata de un estudio en fase III de otra inmunoterapia de combinación. Durvalumab se une al receptor PD-L1, mientras que

Tremelimumab bloquea a CTLA-4. El mencionado estudio demostró que STRIDE (Durvalumab + Tremelimumab) era también significativamente superior a Sorafenib: la mediana de supervivencia con la combinación fue de 16.4 meses frente a los 13.7 del inhibidor de la tirosina quinasa. También dictaminó que Durvalumab en monoterapia no fue inferior a Sorafenib. (24)

De esta forma, hoy en día, el tratamiento del estadio BCLC – C queda organizado de la siguiente manera (17):

- Si el paciente es candidato a inmunoterapia, se evalúa el riesgo de sangrado.
 - o Si existe riesgo de sangrado, el tratamiento de elección es STRIDE
 - o Si no existe riesgo de sangrado, el tratamiento de elección será Atezo – Bevacizumab.
- Si el paciente no es candidato a inmunoterapia se podrá considerar Sorafenib o Lenvatinib.

En cuanto al tratamiento a la progresión, solo está bien establecido en la progresión a Sorafenib:

- Si ha sido tolerante a Sorafenib, podremos usar Regorafenib.
- Si ha progresado a Sorafenib, podremos usar Cabozitinib.
- Si AFP es mayor que 400 ng/ml, podremos usar Ramucirumab.

No existen recomendaciones claras, ni tampoco aprobaciones por la EMA para los pacientes que han progresado a inmunoterapia, en los que se opta generalmente, y según disponibilidad, por ensayos clínicos.

BCLC D

En los pacientes con una función hepática mala, Child – Pugh D, o con una enfermedad muy sintomática que conduzca a un ECOG 3-4, son únicamente recomendables el control de síntomas y los cuidados paliativos, no existiendo actualmente ninguna opción de tratamiento que aporte beneficio en términos de supervivencia de este grupo (17).

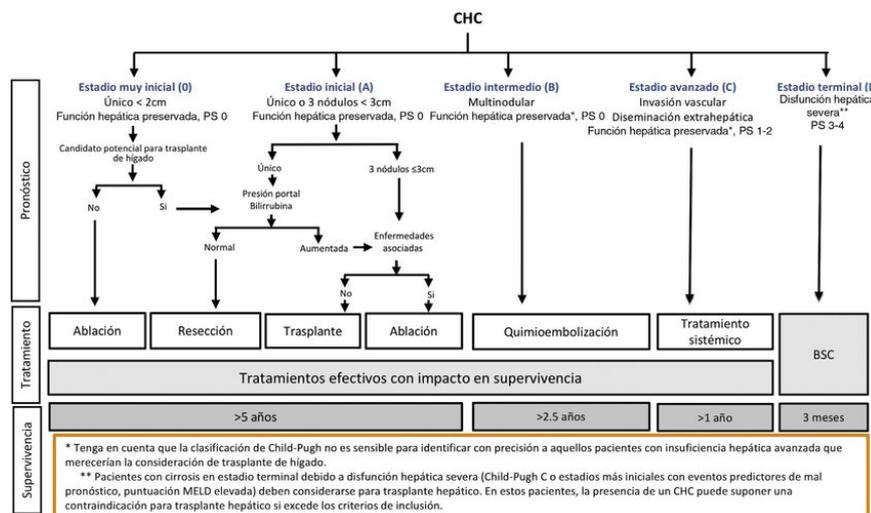


Figura 5. Estrategia de diagnóstico y tratamiento 2022 según BCLC (17).

II. OBJETIVOS

Este trabajo trata de estudiar la eficacia real, en contexto de vida real en nuestro medio, de la terapia sistémica de primera línea en el hepatocarcinoma avanzado. Para ello, se analizan los resultados obtenidos en una cohorte de pacientes procedentes de la práctica asistencial del HUMV. Así pues, los principales objetivos de nuestro estudio son:

a) Objetivos primarios:

- Describir las principales características de la población con hepatocarcinoma avanzado que recibe tratamiento en nuestro centro hospitalario.
- Analizar datos sobre la eficacia y seguridad de la terapia sistémica aplicada como 1º línea en esta población de enfermos.

b) Objetivos secundarios:

- Comparar entre sí los resultados alcanzados con las distintas alternativas utilizadas en este contexto.
- Explorar la existencia potencial de subpoblaciones con diferente pronóstico o evolución clínica y tratar de identificar factores que sean capaces de identificarlas.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de los casos con hepatocarcinoma avanzado estadios BCLC B y BCLC C tratados en el HUMV con Sorafenib, Lenvatinib o Atezolizumab - Bevacizumab en el periodo comprendido entre enero del 2018 y diciembre del 2023.

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica minuciosa a través del motor de búsqueda PubMed, y las páginas web UpToDate, Medscape y la Sociedad española de Oncología sobre el HCC, enfatizando en ensayos clínicos randomizados de referencia y datos de uso de vida real de las diferentes opciones terapéuticas estudiadas.

Una vez finalizada la búsqueda de información y revisión de esta, se solicitó al servicio de farmacia del HUMV un listado basado en las dispensaciones de los fármacos que se analizan en este estudio durante el periodo mencionado anteriormente. Se procedió al cribado de los pacientes facilitados para asegurar el cumplimiento de criterios de inclusión en este trabajo:

- Diagnóstico de hepatocarcinoma avanzado por los criterios BCLC, sin límite de edad.
- Tratamiento con alguno de los tres fármacos a estudio en primera línea: Sorafenib, Lenvatinib o Atezo – Bevacizumab.

Posteriormente, se procedió al diseño de una base de datos específica mediante el software SPSS (versión 29.0.2.0) de IBM, decidiéndose recoger un total 73 variables por caso en este mismo software, consideradas como importantes en base a la revisión realizada de los principales ensayos clínicos y trabajos de vida real. Estas variables, pueden ser clasificadas en los siguientes grandes grupos: características sociodemográficas, características basales del tumor al debut, tratamientos previos empleados, características clínicas y analíticas al inicio del tratamiento con la terapia sistémica de primera línea, efectos secundarios relacionados con el tratamiento y datos de efectividad.

Todos los datos anteriormente justificados fueron obtenidos a partir de las historias clínicas de los pacientes incluidos en este estudio a través del Visor Corporativo del HUMV, utilizando notas clínicas de evolución, informes de alta, informes clínicos, resultados analíticos de laboratorio y radiológicos, entre otros. Se almacenaron, analizaron y presentaron de forma agregada y, por tanto, anónima. Únicamente los investigadores implicados en el proyecto, durante el tiempo de desarrollo de este, hemos tenido acceso a la información clínica en formato individualizado.

La información obtenida se analizó con el paquete estadístico IBM, SPSS Statistics (v29.0.2.0). Todos los datos fueron presentados mediante estadística descriptiva adecuada (media, desviación estándar, mediana, cuartiles, mínimo y máximo para variables continuas; frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas). Las variables de tiempo hasta el evento se expresaron acompañadas de los respectivos

cuartiles, mínimo y máximo, e intervalos de confianza del 95%. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para describir la mediana y sus intervalos de cuartiles asociados de los criterios de valoración de tiempo hasta el evento: SLP y SG. Se ha utilizado el modelo de regresión proporcional basado en el riesgo de Cox para estimar los cocientes de riesgo de SLP y SG en el análisis multivariante para factores pronósticos. Los parámetros basados en la respuesta radiológica objetiva se midieron de acuerdo con los estándares habituales de la práctica clínica diaria (RECIST v1.1.). Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Para el análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo, se introdujeron en el modelo covariables categorizadas de confusión potencial de relevancia clínica, con un error de tipo I de 0,1.

Previamente a realizar la revisión de la información clínica de los casos incluidos en el trabajo, se obtuvo un dictamen favorable por parte del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y productos sanitarios de Cantabria (CEIm), incluido en este documento como anexo 1. No obstante, como ya se ha mencionado previamente, en aras de preservar la privacidad, la información presentada en este TFG se presenta en todo momento “formato agregado” y sin facilitar datos concretos que puedan facilitar la identificación individualizada de los pacientes.

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se analizaron datos procedentes de 63 pacientes con hepatocarcinoma avanzado que cumplían los criterios de inclusión previamente descritos.

Las principales características clínicas y demográficas basales de los enfermos incluidos quedan sintetizadas en la **tabla 1**.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN	
VARIABLE	N=63 (%)
Hombres /mujeres	60 (95,2) /3 (4,8)
Edad al diagnóstico media [mín -máx]	65,5 [36 -81]
<70	46 (63)
>70	17 (27)
Comorbilidades	57 (90,5)
Hipertensión arterial	34 (54)
Diabetes	24 (38,1)
Obesidad	12 (19)
Evento cardiovascular previo	16 (25,4)
Enfermedad autoinmune	3 (4,8)
Enfermedad renal	3 (4,8)
Tabaco	
Sí, activo o exfumador	43 (63,8)
No	20 (31,7)
Varices esofágicas	19 (30,2)
Etiología de la hepatopatía subyacente	
Bebedor	
Activo	27 (42,9)
Ex bebedor	25 (32,7)
Nunca	11 (17,5)
Cirrosis histológica	41 (65,1)
VHB	8 (12,7)
Controlado/Tratado	7 (87,5)
No controlado	1 (12,5)
VHC	19 (30,2)
Controlado/Tratado	12 (63,1)
No controlado	7 (36,9)
Hemocromatosis	5 (7,9)
NASH	10 (15,9)
VIH	2 (3,2)

Tabla 1: Características basales de la población de estudio.

2. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Se recogen en la **tabla 2** los datos al inicio del tratamiento sistémico.

CARACTERÍSTICAS AL INICIO TRATAMIENTO SISTÉMICO	
VARIABLE	N= 63 (%)
Edad al inicio; media [mín -máx]	66,8 [37 -82]
BCLC al inicio del tratamiento	
BCLC A	1 (1,6)
BCLC B	33 (52,4)
BCLC C	29 (46)
ECOG al inicio	
0	57 (90,5)
1	6 (9,5)
Metástasis a distancia	16 (25,4)
1 metástasis	15 (23,8)
2 ó > metástasis	1 (1,6)
Localización metástasis	
Ósea	6 (9,5)
Pulmón	5 (7,9)
Gl. Suprarrenal	4 (6,3)
Peritoneo	1 (1,6)
Invasión / trombosis porta principal	16 (25,4)
Niveles AFP (ng/ml)*	
<400	40 (63,5)
>400	12 (19)
Child – Pugh *	
A	51 (81)
B	10 (15,9)
C	1 (1,6)
ALBI *	
1	51 (81)
2	11 (17,4)
Tratamiento previo locorregional	23 (36,6)
Grupo de tratamiento	
TKI	50 (79,4)
Atezo - Bevacizumab	13 (20,6)
Duración del tratamiento (meses), media ± DE (min - máx)	11,8 ± 12,9 (0,6 -69,4)
Duración del tratamiento	
< 6 meses	26 (41,3)
> 6 meses	37 (58,7)
Reducción de dosis	20 (31,7)
Tratamiento sistémico posterior	
1 línea (2ª)	4 (6,3)

Perdida de información: Child - Pugh 1 paciente ALBI 1 paciente, AFP 11 pacientes

Tabla 2. Características clínicas y analíticas de la población de estudio al inicio del tratamiento sistémico.

3. TOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Se recoge en la **tabla 3** los efectos secundarios observados agrupados en categorías.

EFFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO SISTÉMICO	
VARIABLE	N= 63 (%)
Efectos secundarios	50 (79,4)
Generales	48 (76,2)
Astenia	48 (76,2)
Diarrea	21 (33,3)
Foliculitis	8 (12,7)
Estreñimiento	1 (1,6)
Eventos cardiovasculares	11 (17,4)
IAM/trombosis	6 (9,5)
HTA	5 (7,9)
Sangrados	2 (3,2)
Proteinuria	1 (1,6)
Eventos autoinmunes	3 (4,8)
Colitis autoinmune	1 (1,6)
Hepatitis autoinmune	1 (1,6)
Nefritis autoinmune	1 (1,6)
Hipertiroidismo	1 (1,6)
Hiperqueratosis palmo - plantar	13 (20,6)

Tabla 3. Efectos secundarios asociados al tratamiento sistémico.

4. DATOS DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO.

Se recogen en la **tabla 4** los datos relacionados con la efectividad del tratamiento.

DATOS EFECTIVIDAD	
Respuesta radiológica (RECIST v1.1)	N =63 (%)
Completa	4 (6,3)
Parcial	7 (11,1)
Enfermedad Estable	22 (34,9)
Progresión	14 (22,2)
No disponible / No evaluada	16 (25,4)
Tasa de respuesta objetiva (TRO) (RECIST v1.1)	11 (17,4)
Tasa de beneficio clínico (RECIST v1.1)	33 (52,4)
Supervivencia libre de progresión (SLP); mediana (meses) (IC 95%)	10,1 (6,3 – 15,8)
Supervivencia Global (SG); mediana (meses) (IC 95%)	12,9 (11,2 – 14,6)

Tabla 4. Datos de efectividad del tratamiento sistémico.

Se muestra en la **figura 6** y la **figura 7** la representación gráfica de aspectos relativos de la evolución a largo plazo de los pacientes tratados.

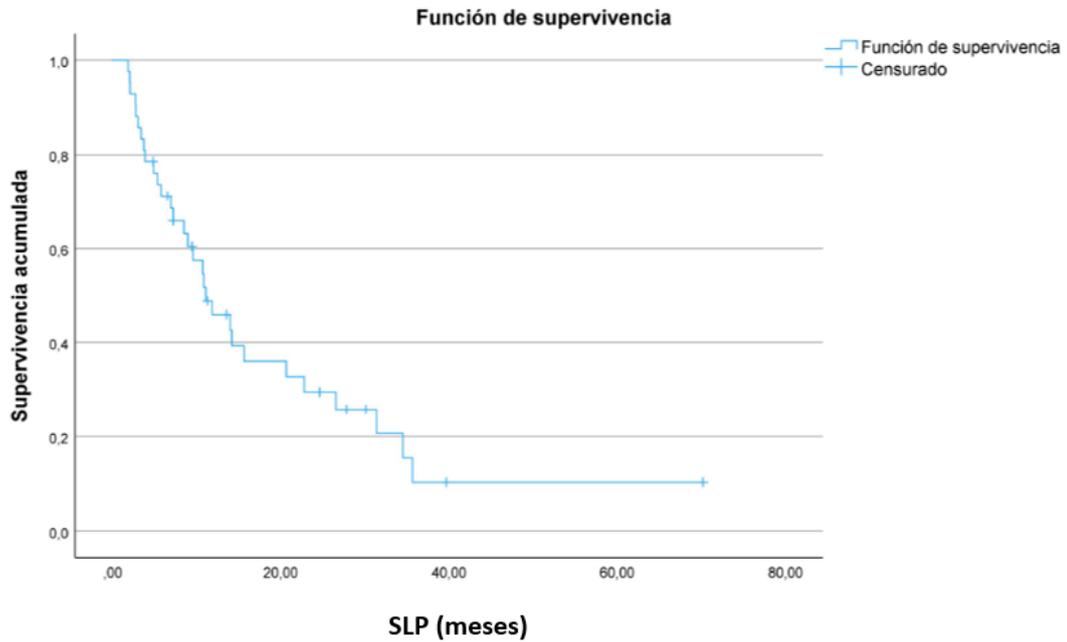


Figura 6. Análisis Kaplan – Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) con tratamiento sistémico.

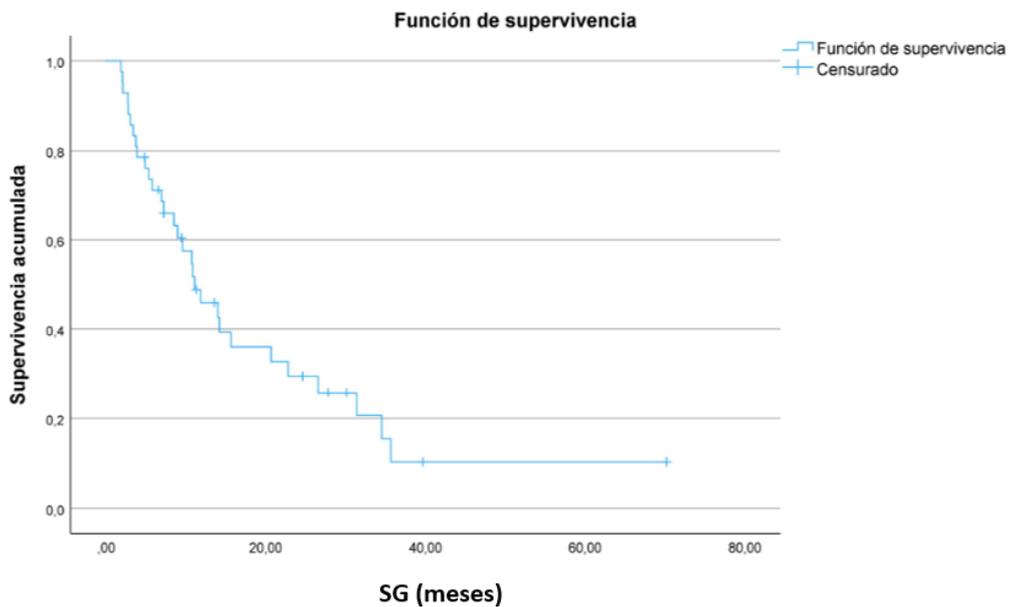


Figura 7. Análisis Kaplan – Meier de la supervivencia global (SG) con tratamiento sistémico.

5. ESTUDIO DE LOS POTENCIALES FACTORES PRONÓSTICOS PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

5.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE (SLP)

COVARIABLE	VALORES	LOG – RANK		
		SLP (meses)	IC 95% [lím. inf - sup]	p – valor
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACION				
Alcohol	Sí / Ex - bebedor	9,6	(6,7 -12,4)	0,112
	No	35,7	(7,5 -41,5)	
Cirrosis	Sí	10,7	(7,1 -14,3)	0,577
	No	20,7	(1 – 40,3)	
VHB	Sí	14,2	(0 -32)	0,680
	No	10,8	(7,9 -13,8)	
VHC	Sí	13,3	(9,6 -18,4)	0,331
	No	9,6	(4,4 -14,7)	
NASH	Sí	3,73	(0 -23)	0,965
	No	11,1	(6,7 -15,4)	
Hemocromatosis	Sí	9,6	NC	0,577
	No	11,9	(7,6 -16,1)	
BCLC al diagnóstico de HCC	A	14	(8,1 -19,9)	0,441
	B	11,9	(0 -29)	
	C	10,8	(7,2 -14,4)	
TRATAMIENTO SISTÉMICO				
BCLC	B	11,1	(1,9 -20,5)	0,574
	C	10,8	(7 – 14,6)	
Invasión/ Tromb. portal	Sí	22,8	(0 - 62)	0,534
	No	11,2	(8,3 – 13,9)	
Nº órganos metástasis	Sí	9,9	NC	NC
	No	1,5	NC	
Metástasis a distancia	Sí	9,5	(3,7 -15,4)	0,452
	No	11,1	(7,2 – 15)	
Metástasis óseas	Sí	8,5	(2,4 -14,6)	0,320
	No	11,9	(7,6 -16,1)	
Metástasis suprarrenal	Sí	4,6	(0 -12,3)	0,704
	No	12,1	(10,3 – 13,8)	
Metástasis pulmón	Sí	9,6	(0 -19)	0,427
	No	11,1	(7 -15)	
Metástasis peritoneo	Sí	8,5	(2,4 -14,6)	0,331
	No	11,9	(6 -17,6)	
Child – Pugh	A	11,9	(8,8 – 14,9)	0,984
	B	12,4	(4,2 – 20,6)	
ALBI	1	11,9	(9 – 14,8)	0,005
	2	3,4	(1 – 7,3)	
AFP (ng/ml)	<400	15,6	(9,6 -21,7)	0,005
	>400	8,9	(4,5 – 13,4)	

Tratamiento previo locorregional	Sí	11,1	(3 -19,2)	0,761
	No	10,8	(7,1 -14,5)	
Tratamiento recibido 1ª línea	TKI	12,9	(11,2 -14,6)	<0,001
	A-B	4,8	(1,4 – 8,2)	
Duración del tratamiento	< 6 meses	2,8	(2,4 -3,2)	<0,001
	> 6 meses	14,2	(8,8 – 19,6)	
Reducción de dosis (Sorafenib)	Sí	14,2	(10,3 -26,7)	0,044
	No	9,6	(3,7 – 11,3)	
TOXICIDAD				
Efectos secundarios	Sí	11,9	(11,4 – 14,4)	<0,001
	No	2,8	(2,7 – 5,8)	
EESS generales	Sí	11,2	(6,7 -15,3)	0,237
	No	2,8	(0 -14,6)	
Eventos cardiovasculares	Sí	13,4	(10,8 -16)	0,94
	No	9,5	(4,1 – 14,8)	
Hipertensión arterial	Sí	10,8	(5,4 -16,2)	0,371
	No	11,1	(5,5 -16,7)	
Hiperqueratosis palmo – plantar	Sí	11,9	(6,5 -17,2)	0,841
	No	10,8	(3,3 – 18,2)	
Eventos autoinmunes	Sí	6,9	(5 – 8,9)	0,269
	No	11,9	(6,7 -17))	

NC: no calculado.

Tabla 5. Efecto de las variables en la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante análisis univariante.

A continuación, se muestran en las **figuras 8**, las gráficas de supervivencia libre de progresión (SLP) en función de distintas variables:

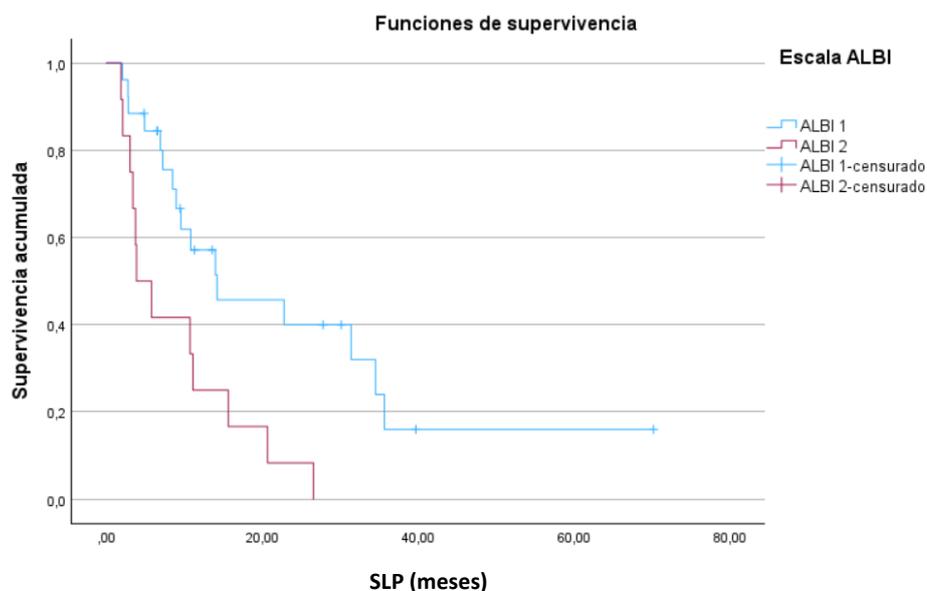


Figura 8A. Curva de supervivencia libre de progresión (SLP) en función del grado ALBI.

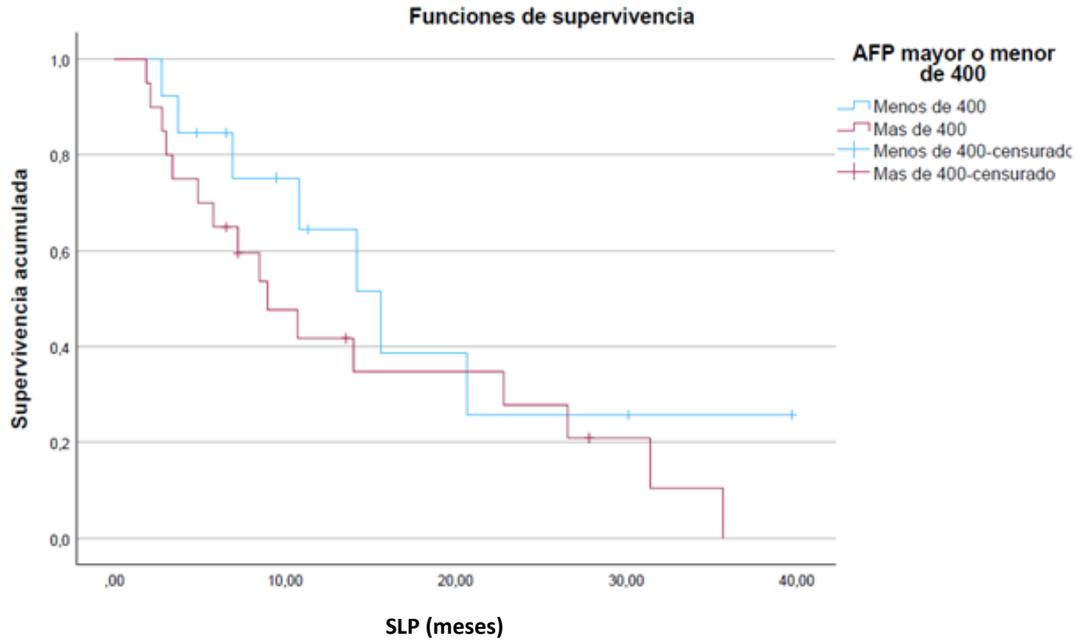


Figura 8B. Curva de supervivencia libre de progresión (SLP) en función de los niveles AFP (ng/ml).

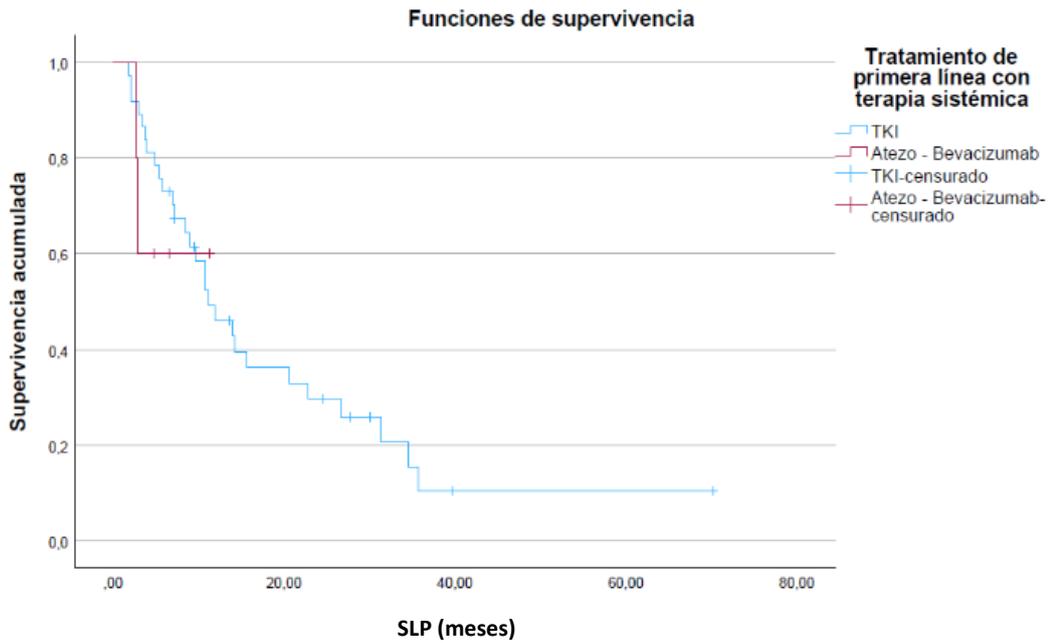


Figura 8C. Curva de supervivencia libre de progresión (SLP) en función del tratamiento sistémico de primera línea utilizado.

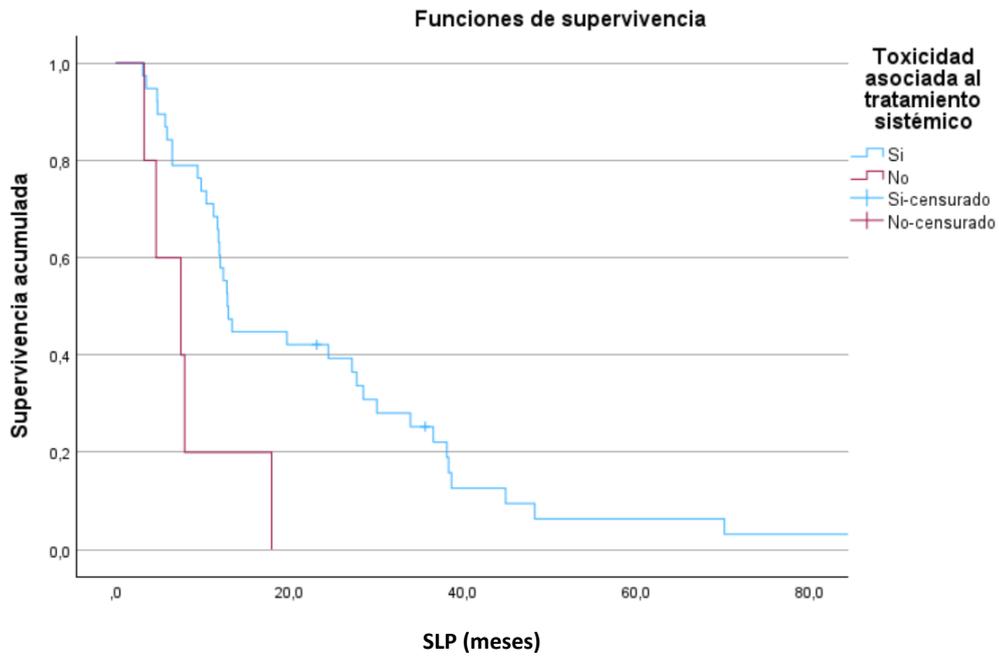


Figura 8D. Curva de supervivencia libre de progresión (SLP) en función de la presencia de toxicidad asociada al tratamiento.

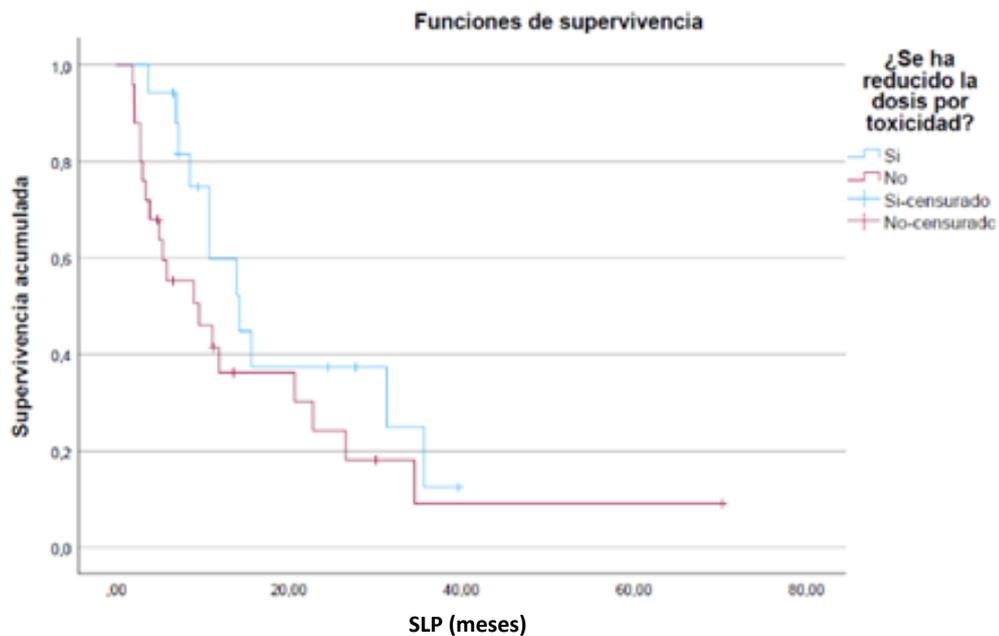


Figura 8E. Curva de supervivencia libre de progresión (SLP) en función de la necesidad de reducción de dosis por toxicidad.

5.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE (SLP)

Se realizó un análisis multivariante incluyendo solo las variables que alcanzaron significación estadística para la SLP y que tenían un tamaño muestral suficiente para ser representativas:

COVARIABLE	HR	IC95	p – valor
AFP >400	1,595	0,6 – 4	0,33
Grado ALBI 2	2,982	1,1 -8,1	0,033
Tratamiento con A-B	1,156	0,4 -3,2	0,779
Toxicidad	15,771	1,6 – 29,84	0,02
Reducción de dosis	1,091	0,4 -3	0,865

HR: Hazard Ratio

Tabla 6. Análisis multivariante realizado mediante la regresión de Cox para el evento progresión.

6. ESTUDIO DE LOS POTENCIALES FACTORES PRONÓSTICOS PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

6.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE (SG)

COVARIABLE	VALORES	LOG – RANK		
		Estimación SG (meses)	IC 95% [lím. inf - sup]	p – valor
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACION				
Alcohol	Sí / Ex - bebedor	12,1	(9,4 -14,7)	0,396
	No	24,5	(7,5 -41,5)	
Cirrosis	Sí	12,1	(8,8 -15,4)	0,654
	No	13,6	(11,6 -15,6)	
VHB	Sí	14,3	(0 -32)	0,619
	No	11,9	(9,2 -14,5)	
VHC	Sí	13,4	(0 -31)	0,09
	No	10,5	(6,7 -14,2)	
NASH	Sí	14,3	(0,4 -28,1)	0,261
	No	12,9	(11,6 -14,1)	
Hemocromatosis	Sí	9,47	(5,3 - 13,6)	0,184
	No	12	(10 - 13,9)	
BCLC al diagnóstico de HCC	A	12,9	(2,8 -23)	0,216
	B	12	(5,7 -18,3)	
	C	9,9	(4 -15,7)	
TRATAMIENTO SISTÉMICO				
BCLC	B	12,1	(6,6 -17,5)	0,630
	C	11,8	(8,3 -15,3)	
Invasión/ Tromb. portal	Sí	7,4	(0 - 17,23)	0,935
	No	12,1	(10 -14,1)	
Metástasis a distancia	Sí	9,9	(5,1 – 14,7)	0,096
	No	12,8	(11,1 -14,6)	
Nº órganos metástasis	1 órgano	9,9	(6,3 -13,4)	<0,001
	>1 órgano	1,5	NC	
Metástasis oseas	Sí	11,3	(9 – 13,6)	0,282
	No	12,4	(8,7 -16,1)	

Metástasis suprarrenal	Sí	4,6	(0 -12,375)	0,704
	No	12,1	(10,3 -13,8)	
Metástasis pulmón	Sí	6,5	(2,8 -10,2)	0,191
	No	12	(10,1 -13,9)	
Metástasis peritoneo	Sí	11,3	(8,8 -13,8)	0,081
	No	12,4	(9 -16)	
ALBI	1	11,9	(9 - 14,8)	0,233
	2	8	(1 - 14,9)	
Child - Pugh	A	11,9	(8,8 -14,9)	0,984
	B	12,43	(4,2 -20,6)	
AFP (ng/ml)	<400	19	(0 -28,6)	0,005
	>400	6	(0 - 14)	
Tratamiento previo locorregional	Sí	13,6	(0 - 31)	0,128
	No	9,9	(5,2 - 14,6)	
Tratamiento recibido en 1ª línea	TKI	12,9	(11,2 -14,6)	<0,001
	A-B	4,8	(1,4 - 8,2)	
Duración del tratamiento	< 6 meses	5,7	(3,8 - 7,7)	<0,001
	> 6 meses	19,8	(3,8 - 35,6)	
Reducción de dosis	Sí	24,5	(22,4 -26,7)	0,044
	No	7,5	(3,7 - 11,3)	
TOXICIDAD				
Efectos secundarios	Sí	12,9	(11,2 - 14,6)	<0,001
	No	4,2	(2,7 - 5,8)	
Manifestaciones generales	Sí	12,8	(11,1 - 14,5)	0,02
	No	4,6	(4 - 5,2)	
Eventos cardiovasculares	Sí	13,4	(6,2 - 33,4)	0,908
	No	12	(8,1 - 14,4)	
Hipertensión arterial	Sí	19,8	(6,2 -33,4)	0,475
	No	11,3	(10,1 -15)	
Hiperqueratosis palmo - plantar	Sí	24,6	(6,2 - 43)	0,023
	No	9,5	(4,6 - 14,4)	
Eventos autoinmunes	Sí	11,3	NC	0,611
	No	12	(9,041 - 14,6)	

NC: No calculado.

Tabla 7. Efecto de las variables en la supervivencia global (SG) mediante análisis univariante.

A continuación, se muestran en las **figuras 9**, las gráficas de supervivencia global (SG) en función de distintas variables:

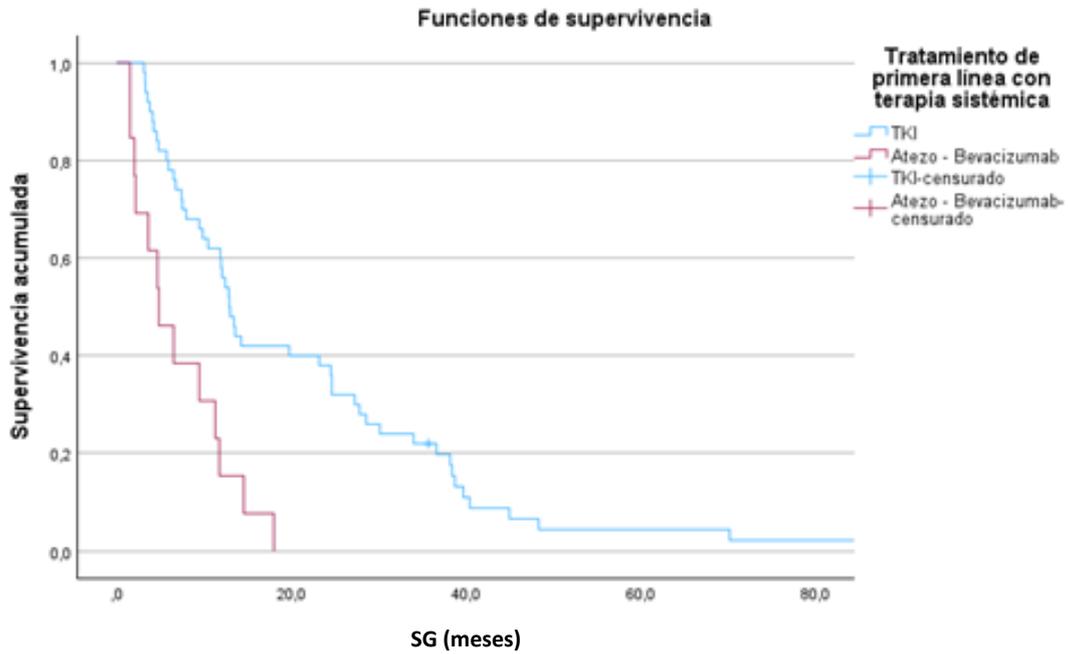


Figura 9A. Curva de supervivencia global (SG) en función de tratamiento sistémico de primera línea utilizado.

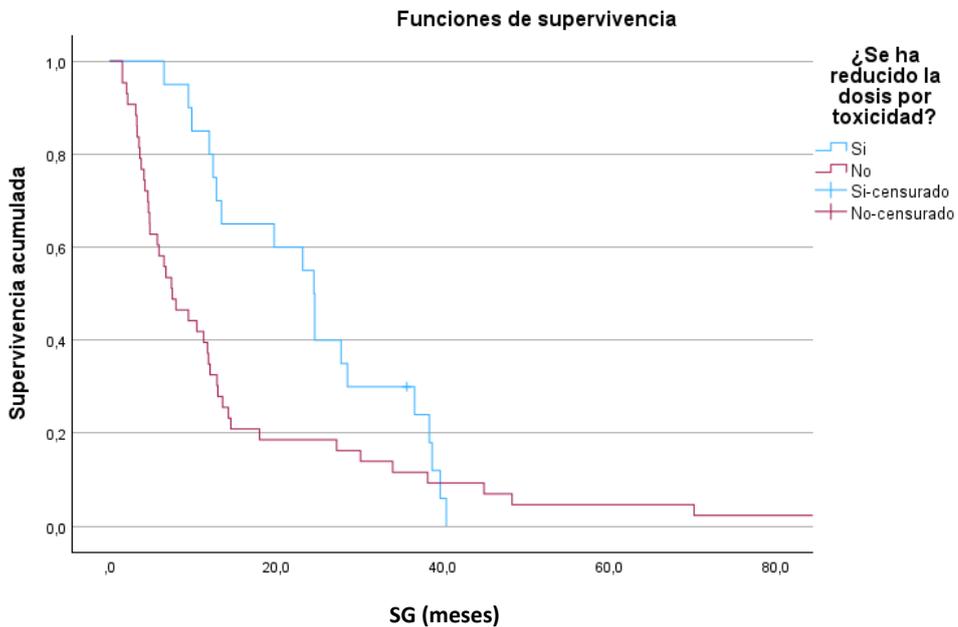


Figura 9B. Curva de supervivencia global (SG) en función de si ha habido reducción de dosis por toxicidad.

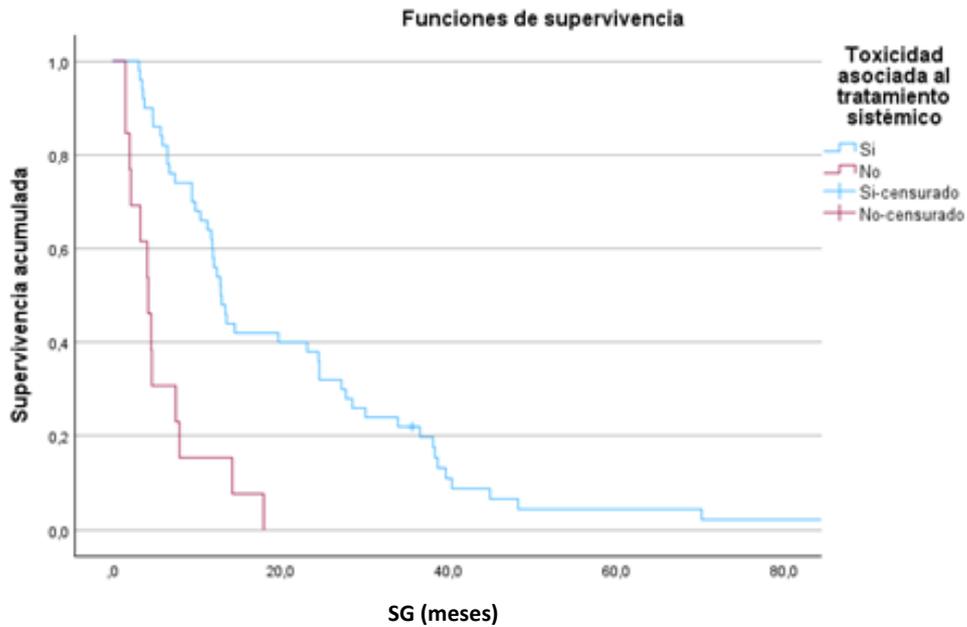


Figura 9C. Curva de supervivencia global (SG) en función de la presencia de toxicidad asociada al tratamiento.

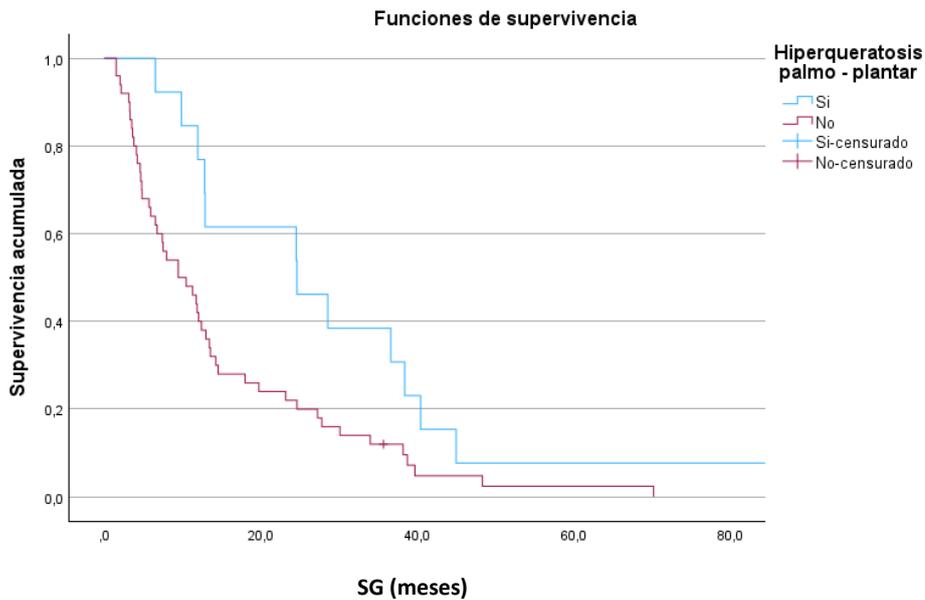


Figura 9D. Curva de supervivencia global (SG) en función de la presencia de hiperqueratosis palmo – plantar.

6.2. ANALISIS MULTIVARIANTE (SG)

Se realizó un análisis multivariante incluyendo solo las variables que alcanzaron significación estadística para la SG y que tenían un tamaño muestral suficiente para ser representativas.

COVARIABLE	HR	IC95	p – valor
AFP >400	1,940	0,8 - 4,5	0,121
Grado ALBI 2	1,609	0,6 – 4,2	0,332
Tratamiento con A-B	1,595	0,8 – 3,1	0,168
Toxicidad	1,944	0,5 – 7,5	0,334
Reducción de dosis	2,083	0,8 – 5,3	0,122

Tabla 8. Análisis multivariante realizado mediante la regresión de Cox para el evento muerte

V. DISCUSIÓN

En este trabajo hemos revisado los resultados obtenidos en 63 pacientes tratados con terapia sistémica para HCC avanzado, en estadio BCLC B o C, 50 de ellos tratados con TKI, y 13 con la combinación de Atezolizumab y Bevacizumab. En el momento del análisis, 50 de ellos habían fallecido (79,3%).

En base a los resultados obtenidos, se ha procedido a la comparación con los estudios fase III de referencia que avalan la eficacia de estas terapias y la estrategia actual de tratamiento del HCC avanzado: REFLECT (19), que demuestra la no inferioridad de Lenvatinib respecto a Sorafenib a la vez que remarca la eficacia de este último, y IMBrave 150 (22), que analiza la eficacia de Atezolizumab – Bevacizumab y demuestra su superioridad sobre Sorafenib.

De igual forma, dado que nuestro trabajo corresponde a una serie de casos, se han comparado también nuestros resultados a estudios con datos de vida real (RWD), especialmente aquellos en que las características de la población se asemejan a las de este estudio.

Los estudios RWD que se mencionan en la discusión en este trabajo, son fundamentalmente:

- Cohorte multicéntrica estudiada en Italia en la que se incluyó población europea y asiática en la cual se comparó A-B (n=864) y Lenvatinib (n=1343). (25)
- Cohorte multicéntrica estudiada en Italia en la que se incluye población europea y asiática en la que se aportaron datos de vida real relacionados con el uso de A-B (n=766). (26)
- Cohorte eslovena que estudió el uso en vida real de Sorafenib (n= 84). (27)
- Cohorte multicéntrica española, que estudió las características clínicas y tumorales de los pacientes diagnosticados de HCC en el periodo 2008-2009 en nuestro entorno (n= 666). (28)
- Cohorte gallega que estudió el uso en vida real de Sorafenib (n=36). (29)

1. Características basales de la población

En nuestra población, la edad media al diagnóstico fue de 65,5 años, siendo la mayoría hombres (95,2%) y una minoría de mujeres (4,5%). Estos datos son bastante similares a los reflejados en los dos grandes ensayos fase III y las series de RWD.

El 83% de sujetos de nuestra cohorte presentan un antecedente de hábito enólico o un alcoholismo activo, que será a la postre la etiología más frecuente del HCC en este trabajo. Sin embargo, el estudio REFLECT (19) incluye a este tipo de paciente de forma minoritaria. Es cierto, que los estudios fase III incluyen mayoritariamente población asiática, zona de alta incidencia de HCC debido a la alta incidencia de VHB (5). Es por este motivo, que se seleccionaron aquellos estudios RWD multicéntricos que incluían a

población principalmente europea. En ellos, la cifra de pacientes con HCC de etiología alcohólica alcanza solo el 50%, aun distante de la cifra obtenida en este trabajo.

De igual forma, en REFLECT (19) e IMBrave 150 (22), tiene más relevancia la presencia de virus hepatotropos en la población, estando presentes en más de la mitad de sus sujetos. En nuestra población, está presente el VHB en 12,7% de los pacientes, 30,2% si hablamos de VHC. Las cifras de sujetos con VHC son muy similares a las de los RWD mencionados, mientras que la tasa de sujetos con infección VHB de nuestra población es aún la mitad de la que manejan estos trabajos.

La excepción a lo anterior, en este sentido, es la cohorte de pacientes de Eslovenia (27) en la que se analizaron datos de vida real con Sorafenib (n= 84), que apenas incluye pacientes cuyo HCC sea etiológicamente debido a una infección por virus hepatotropos, mientras que la mitad de ellos presentan un hábito enólico. La cohorte multicéntrica española (n=666) (28) incluye también de forma mayoritaria (40%) la presencia de HCC de etiología alcohólica. De esta manera, son las poblaciones que más se asemejan a la de nuestro trabajo.

La mayoría de los sujetos incluidos en este trabajo (65,1%) presentaban cirrosis. Si bien es cierto, que en nuestro caso nos referimos exclusivamente a los casos con cirrosis confirmada histológicamente. Probablemente, en base a lo publicado previamente por la mayoría de los autores, la gran mayoría de los pacientes presenten un HCC asentado sobre un hígado cirrótico, aunque no este histológicamente confirmada. Solo se hace referencia a esta condición en el RWD de Eslovenia (27), donde el 50% de la población presenta cirrosis asociada al consumo de alcohol. Tampoco se tiene en cuenta en ninguno de los ensayos o RWD analizados la presencia de varices esofágicas, aunque fue un criterio de exclusión fundamental de los enfermos incluidos en el IMBrave 150 (22) aquellas que habían sangrado o tenían riesgo de hacerlo.

En cuanto a la prevalencia de NASH en esta población, 15,9 %, es idéntica a la cohorte eslovena (15,7%), y dobla a la de la cohorte multicéntrica que compara Lenvatinib con Atezo – Bevacizumab (25), los únicos estudios de los mencionados donde se recoge este dato.

Ningún ensayo ni RWD recoge la prevalencia de hemocromatosis entre las características de la población, presente en el 7,9% de la nuestra. Además, se han recogido diferentes comorbilidades no específicas del HCC (HTA, DM, DLP...) que tampoco se han recogido en los estudios tomados como comparación.

2. Características basales del tumor

En nuestra población, el número de sujetos tratados clasificados como BCLC B es parecido a los clasificados como BCLC C (52,4% vs 46%). Esta tendencia es equiparable y se mantiene en los ensayos y RWD consultados, aunque en todos en general, al contrario

que en este trabajo, son más los sujetos tratados para un HCC clasificado como BCLC C. Un trabajo con datos claramente distintos a los de nuestra serie, IMBrave 150 (22), sitúa esta cifra de sujetos BCLC C en el 84%. De manera excepcional, 1 sujeto de nuestra cohorte fue tratado con terapia sistémica cuando encajaba dentro de la clasificación BCLC A.

La mayoría de los pacientes (90,5%) presentaban un ECOG 0 al inicio del tratamiento sistémico, cifra que es superior a los artículos de comparación, en los que incluyen habitualmente en torno al 25% de sujetos con un ECOG 1 o superior.

La frecuencia analizada de invasión o trombosis de la porta principal es del 25,4%. Similar a los datos procedente de RWD de Sorafenib (27,29). En IMBrave 150 (22) la cifra es ligeramente superior. No se recogió este dato en los trabajos de RWD de Atezo – Bevacizumab revisados (25,26). Por otro lado, esta característica era un criterio de exclusión para los pacientes tratados dentro del ensayo REFLECT (19).

La frecuencia de enfermedad extrahepática en nuestros enfermos fue del 25,4%, aunque resulta relevante recalcar la diferencia entre los dos estratos de tratamiento: de los sujetos tratados con TKI, el 22% presentaba diseminación a distancia, cifra que se eleva a 69,2% en los casos tratados con Atezo – Bevacizumab. En los ensayos fase III, el porcentaje de enfermedad extrahepática asciende a más de la mitad del total. Los RWD presentan datos similares a los de nuestra serie.

Si analizamos la localización de las metástasis, en nuestra población se encontraban fundamentalmente en hueso y pulmón, aunque también se hallaron resultados de metástasis suprarrenales y peritoneales. No existe recogido este dato de forma concreta en la literatura consultada.

En todas las publicaciones de referencia, los sujetos tienen una función Child – Pugh A y ALBI 1 en la mayoría de los casos, al igual que en los sujetos estudiados en este trabajo (81% buena función hepática).

También es reseñable, que nuestra población cuenta con un 36,6 % de los sujetos que han recibido tratamientos previos locorregionales. En este aspecto, los datos son discrepantes con los recogidos en los RWD y los ensayos fase III mencionados, donde la mayoría de los sujetos han recibido tratamiento local previo a al tratamiento sistémico.

El 63,5% de esta población del estudio contaba con niveles menores a 400 ng/ml de AFP, resultados similares a IMBrave 150 (22), mientras que el estudio REFLECT (19) sitúa el 62% de sus sujetos por debajo de los 200 ng/ml. Los RWD de Atezo – Bevacizumab (25,26) presentan datos de AFP similares a los nuestros. No existen datos relacionados con los niveles de AFP con estos mismos puntos de corte en los RWD con Sorafenib (27,29).

Obtuvimos una duración media del tratamiento de 11,8 meses de media. Es claramente superior a los ensayos fase III y similar a los RWD. Probablemente se deba a que, la

experiencia clínica de más de una década con Sorafenib nos otorga un manejo óptimo de esta terapia.

Al igual que en RWD, el uso de tratamientos posteriores, tras progresión a la primera línea, es bastante anecdótico. Es lógico si tenemos en cuenta que en España no hay segundas líneas aprobadas/financiadas, y la disponibilidad de ensayos clínicos es limitada.

3. Incidencia de efectos adversos

Otro punto importante de nuestro trabajo, por su relevancia clínica, es el análisis descriptivo de los efectos secundarios derivados del uso de terapia sistémica en este contexto. Debido a que la recogida de datos tuvo lugar de forma retrospectiva a partir de información derivada de la práctica asistencial, no ha sido posible recoger el grado de afectación de cada efecto adverso, por ser escasa la información en ese sentido reportada en las historias clínicas.

En los pacientes tratados con TKI, hubo una reducción de dosis por toxicidad en el 20%, mientras que esta cifra supera el 40% en los RWD.

En los ensayos fase III estudiados, todos los pacientes presentaban efectos adversos. Se debe de tener en cuenta, que no es un dato anormal en ensayos clínicos, ya que el seguimiento en ensayos clínicos mientras dura el tratamiento es muy estrecho. Sin embargo, en la práctica asistencial, los criterios de uso de los fármacos no son tan estrictos, siendo a veces posible, como en nuestro caso, realizar reducciones de dosis o descansos terapéuticos de una forma “más laxa”. Todo ello justifica algunas disparidades con los ensayos clínicos fase III y la mayor semejanza a RWD como se detalla a continuación.

En nuestra población, la mayoría de los pacientes (79,4%) presentaron efectos adversos. La mayoría de ellos (76,2%), presentaron efectos secundarios generales inespecíficos asociados con el tratamiento: astenia, diarrea... Las cifras se asemejan a la cohorte gallega que estudia el uso real de Sorafenib (29) mientras que la cohorte multicéntrica que estudia solo A-B (26) maneja estos datos sólo en alrededor de un cuarto de su población. El estudio REFLECT (19) contempla estas complicaciones en el 92% de la población que estudia, IMBrave 150 (22) en el 53%.

Los eventos cardiovasculares se presentaron en una frecuencia de 17,4% en nuestra población, incluyendo en orden de frecuencia: IAM/trombosis, HTA, y de forma más anecdótica, sangrados y proteinuria. Los que han sido recogidos en los RWD multicéntricos (25,26) son fundamentalmente la HTA y la proteinuria. En nuestra población están presentes únicamente en el 7,9 y 1,6% respectivamente. Ambos se sitúan en torno al cuarto de todos los sujetos en los mencionados estudios, si bien hay que tener en cuenta que su tamaño muestral es mucho mayor que el nuestro. La

proteinuria fue el efecto adverso más frecuente, con una frecuencia del 29%, de IMBrave 150 (22). Junto con la HTA, este estudio sitúa la cifra de eventos cardiovasculares como efecto secundario en el 57%. El único efecto cardiovascular recogido en REFLECT (19), es la proteinuria, que se presentó en un 11% de los pacientes.

Se advirtió además la presencia de toxicidad autoinmune en el 4,8% de la población, fundamentalmente asociada al uso de Atezo – Bevacizumab, frecuencia muy similar a la que recogen los principales RWD que estudiaron A-B (25,26). Se presentaron como eventos autoinmunes: hepatitis, hipotiroidismo, nefritis y colitis, estas dos últimas de forma simultánea en el mismo paciente. IMBrave 150 (22), registró una frecuencia del 10% de eventos autoinmunes secundarios al tratamiento.

Por último, es remarcable la presencia de la hiperqueratosis palmo – plantar (HPP) hasta en el 20,6% de los pacientes, teniendo en cuenta que su aparición se usa sobre todo en relación con el uso de TKIs (Sorafenib). En este sentido, si comparamos con los trabajos que reflejan los datos de uso real de Sorafenib, el porcentaje de la presencia de este efecto adverso asociado al tratamiento es similar en la cohorte gallega (29). En el ensayo REFLECT (19), de los pacientes tratados con la rama de Sorafenib, el 50% presentaron esta manifestación de la toxicidad.

4. Datos de efectividad

- Elección de SLP y SG para evaluar la eficacia.

A pesar de que las terapias analizadas constituyen la primera línea de tratamiento en nuestros sujetos, como hemos comentado, el uso de terapias posteriores a la progresión es anecdótico (6,3% en nuestra población). Además, el concepto de progresión en una serie de casos reales como esta tiene algún matiz en su interpretación. Se han incluido como eventos de progresión todos aquellos demostrados por prueba de imagen, mientras que el número real de eventos será con certeza más alto, ya que, ante pacientes con una progresión clínica evidente y una fase terminal irreversible, no se realizaron pruebas de imagen confirmatorias debido a su escaso impacto en la supervivencia o el manejo médico.

Es por todo lo anterior, que la SG adquiere tanta relevancia como la SLP en este trabajo.

- Eficacia comparada con ensayos clínicos y RWD

Obtuvimos una TRO en el 17,4% (6,3% respuesta completa y 11,1% respuesta parcial) de los casos, una mSLP de 10,1 meses (IC 95%: 6,3 - 15,8) y una mSG de 12,9 (IC 95%: 11,2 -14,6).

Si comparamos nuestros resultados con la rama de Sorafenib de REFLECT (19) (n=475), nuestra mSLP fue superior a la del ensayo (4,6 meses), mientras que la mSG es bastante

similar a la nuestra (12,3 meses). La TRO en esta rama fue de 6,8%, inferior a la obtenida en este trabajo.

Debemos ser cautos en cuanto a la comparación de nuestros resultados con los de IMBrave 150 (22), ya que el 80% de nuestra población fue tratada con Sorafenib. De esta forma, la comparación más justa y a la que debiéramos parecernos, es con la rama del TKI de este estudio (n=159). Nuestra mSG (12,9 meses) es similar a la del brazo de Sorafenib del estudio (13,4 meses), e inferior a la del brazo de Atezo – Bevacizumab (n=326), que se sitúa este resultado en 19,2 m. Cuando hablamos de la mSLP nos encontramos de igual forma, entre otros factores, ante la limitación de la demostración por imagen del evento en algunos sujetos de nuestra población, por lo que el resultado obtenido en este trabajo (10,1 meses), es superior a ambos brazos del ensayo (6,9 meses para A-B y 4,3 para Sorafenib). La TRO de nuestra cohorte (17,4%) es superior a la obtenida en el brazo de Sorafenib del ensayo, que se sitúa en un 11%. Sin embargo, fue inferior a la obtenida en la rama de A-B del estudio, que es del 30%.

Si hacemos la comparación con poblaciones fenotípicamente similares y cuyo tratamiento y seguimiento hayan dependido puramente de la práctica asistencial, como la cohorte eslovena (27) (n=88), la SG es muy similar (13,4 meses de mediana vs los 12,9 que nosotros hemos obtenido). Estos autores no analizaron la SLP.

Los resultados en el caso de la cohorte gallega (29) que usó Sorafenib (n=36) arrojaron unos resultados inferiores a los nuestros: la mediana de supervivencia fue de 8,5 meses (vs nuestra mOS de 12,9m), y la mediana de los meses hasta la progresión de 4,9 (vs 10,1). Si contrastamos datos de efectividad como la TRO, nuestros resultados (TRO; 17,4 RC: 6,3, RP:11,1) fueron superiores a los que estos autores describen (TRO 13,9%: RC: 2,8%, RP: 11,1%)

- Impacto de las características sociodemográficas y clínicas basales en SG y SLP

Existen diferencias entre nuestra población y las tomadas como referencia que pueden, al menos en parte, darnos una explicación en cuanto a los distintos resultados reportados en el apartado anterior.

La principal y ya comentada es la distinta etiología de la hepatopatía subyacente en los HCC de nuestra población, primordialmente derivada del abuso de alcohol, mientras que en las series de comparación esta característica no alcanza tanta notoriedad. En este sentido, a pesar de que no hemos alcanzado resultados estadísticamente significativos al respecto, sí que se observa que la mSG en aquellos sujetos que no mantenían en el momento del estudio ni como antecedente personal un hábito alcohólico abusivo triplica la de aquellos que sí presentaban esta característica. Probablemente, con un tamaño muestral mayor, sí que se alcanzaría la significación en cuanto al impacto negativo de esta característica en la efectividad del tratamiento y los resultados a largo plazo.

De forma congruente con lo anterior, nuestra población presenta una tasa de sujetos con infección por virus hepatotropos menor a las de las poblaciones comparadas. A pesar de que tampoco hemos obtenido resultados significativos en este sentido, la mSG y la mSLP parece superior en pacientes cuyo HCC se desarrolla en presencia de estos virus respecto a la población que no tiene este antecedente. El estudio observacional GIDEON (30), que trató de explorar potenciales diferencias en cuanto al pronóstico del HCC tratado con Sorafenib estratificando por áreas geográficas, incluye una población europea más similar a la de los ensayos clínicos: gran protagonismo de VHB y VHC y menos de la mitad de los sujetos con HCC de origen alcohólico. Este estudio posicionó a Japón como la zona geográfica con mayor SG (14,5 meses), debido al diagnóstico y tratamiento precoz, así como un mayor uso de terapia previa locorregional y, además, una etiología del HCC fundamentalmente viral. La mSG de los pacientes europeos en este estudio fue de 11,8 meses, similar a la obtenida en nuestro estudio (12,9).

Así, teniendo en cuenta todo lo anterior, y debido al peor resultado obtenido en población con consumo de OH, se podría justificar quizás que, por las características de nuestra población, se obtengan peores resultados de eficacia en nuestra cohorte.

Por otra parte, aunque en menor medida, en ninguno de los ensayos clínicos presentan el antecedente de NASH de forma específica en la población analizada. Este subgrupo, si bien no parece haber impactado de forma significativa en la mSG de nuestra población, muestra una tendencia en términos de mSLP claramente inferior a la de otras etiologías estudiadas en este trabajo.

Además, un hecho que puede influir en nuestros resultados de efectividad es la presencia de comorbilidades en más del 90% de nuestra población. En la mayoría de los artículos de contraste no se documenta la presencia de comorbilidades en su población. Así, por ejemplo, en el ensayo REFLECT (19) existían robustos criterios de exclusión para los pacientes incluidos en dicho protocolo de ensayo relacionados con la presencia de patología vascular, presente de forma no despreciable en un cuarto de nuestra población.

Por último, tanto IMBrave 150 (22), como la serie de RWD eslovena (27), mostraron una supervivencia superior en aquellos pacientes que han recibido terapia locorregional previa. También el estudio GIDEON (28), remarca que los mejores resultados en cuanto a SG de Japón se deben en cierta medida al uso previo de terapia locorregional. En nuestro estudio, apenas llega a la mitad la cifra de los pacientes que recibieron terapia previa local.

- **Impacto de la rama de tratamiento sistémico utilizada en 1ª línea.**

Resulta llamativo en nuestro análisis el mayor beneficio y mejores resultados a largo plazo, mSLP y mSG, asociados con el uso de TKI respecto a los casos tratados con Atezo – Bevacizumab. Precisamente, el dato que se esperaría encontrar de acuerdo con los resultados de IMBrave 150 (22), es justamente el contrario. Analizando nuestro

escenario, existen características de nuestra población que pudieran justificar estas diferencias:

Es un hecho generalizado e irrefutable en el campo de la oncología que la presencia de enfermedad a distancia, afectación extrahepática en estos casos, resulta en un mal pronóstico y unos peores resultados de supervivencia respecto a la enfermedad localizada (31). Así se demuestra también cuando hablamos de forma específica del HCC, tanto en nuestro trabajo como en la literatura consultada. Precisamente es este aspecto el que se presume como uno de los responsables de los peores resultados con Atezo – Bevacizumab en nuestra población: un 69,2% de los sujetos de este brazo presentaban metástasis a distancia. Este porcentaje baja al 22% en los tratados con TKI.

De igual forma y en consonancia con lo anterior, más de la mitad de los sujetos tratados con TKI presentaban un estadio BCLC B. De los tratados con Atezo – Bevacizumab, solo encajaban en esta clasificación el 30%. El estadio BCLC B confiere de forma intrínseca un presumible mejor pronóstico, ya que en el 100% de los casos la enfermedad está confinada al hígado, pudiéndose incluso tratar en algunos casos con terapia local e incluso llegar a ser resecable (17). Por definición, el estadio BCLC C lleva inherente la trombosis o invasión de la porta, o la enfermedad a distancia, ambas situaciones con peores resultados de supervivencia en IMbrave 150 (22). Este hallazgo se reproduce también en nuestro trabajo para el caso de las metástasis a distancia.

Otro posible factor con potencial impacto en nuestros resultados es la administración de tratamientos previos locorregionales, que se emplearon un 12% más en la población tratada con TKI. En primer lugar, significa que esta rama presentó, de nuevo, con mayor frecuencia un debut del HCC en forma de enfermedad localizada. A la vista de esto, en base a lo habitualmente observado durante la revisión de las historias clínicas de nuestros enfermos:

Los pacientes del brazo de TKI, al debutar en estadios precoces, fueron tratados en un primer instante con intención curativa, además como consecuencia de esta supervisión y conciencia de enfermedad, siguieron una tendencia a abandonar el hábito enólico en el momento de este diagnóstico y se sometieron a revisiones periódicas con mayor frecuencia que los del brazo de Atezo – Bevacizumab. De esta forma, cuando progresaron a la forma avanzada de la enfermedad, la mayoría se encontraba aún en un contexto de enfermedad confinada al órgano y sin trombosis o invasión portal (BCLC-B).

En contraposición, los pacientes tratados con Atezo – Bevacizumab de nuestra cohorte, debutan en su mayoría en situación de enfermedad avanzada (un porcentaje alto con metástasis a distancia) y en muchos de ellos además se encontraba aparejado un consumo activo de OH, y por tanto una función hepática peor en la mayor parte de los casos al momento del diagnóstico.

En línea con lo anterior, como ha sido comentado, en la literatura consultada el hecho de haber recibido tratamientos previos a la terapia sistémica de primera línea ocasiona

un claro impacto positivo en términos de supervivencia. Esto se corrobora también en nuestra población. Así, los pacientes de este estudio que han recibido un tratamiento previo locorregional se han visto influenciados positivamente en cuanto a su mSG (13,9 vs 9,9 meses).

Es de igual forma reseñable, que los TKI y en especial Sorafenib, cuentan con amplia experiencia de uso, puesto que fue la primera línea de tratamiento sistémico desde 2008 hasta 2019. El Atezo – Bevacizumab comienza a estar indicado en primera línea de HCC avanzado a partir de 2020 (32). De esta forma, nuestra población (tratada con terapia sistémica entre 2018 y 2023) se divide en los que son tratados con un fármaco con el que tenemos mucha experiencia en la práctica asistencial, y los primeros pacientes tratados con Atezo – Bevacizumab fuera de ensayos clínicos. La experiencia de uso de TKI hace que se pueda ajustar de una forma más flexible y eficiente el tratamiento a la evolución y necesidades del paciente (reducción de dosis, vacaciones terapéuticas...) influyendo probablemente así en el pronóstico de la enfermedad. Así lo sugiere, por ejemplo, el estudio REFLECT (19) que obtiene resultados mejores con Sorafenib que los que obtuvo ese mismo fármaco 10 años antes el estudio SHARP (33) con el que obtuvo su aprobación inicial. Los pacientes de nuestra población que han sido tratados con Atezo – Bevacizumab, han recibido este tratamiento en un momento en el que no existían aún datos de series de vida real ni demasiada experiencia clínica. Esto ha podido impactar de forma negativa en la evolución y el beneficio obtenido con dicha combinación en estos pacientes como consecuencia de la escasa experiencia disponible en ese momento en cuanto al manejo clínico óptimo de esta alternativa terapéutica.

Todo lo anterior en conjunto, puede contribuir al hallazgo estadísticamente significativo (mSG 12,9 TKI vs 4,8 A-B, $p < 0,001$) de que, en nuestra población, el tratamiento con TKI impacta positivamente en la supervivencia respecto a Atezo – Bevacizumab.

- **Impacto del grado ALBI en la supervivencia de nuestra población**

La escala ALBI consiste en una versión más simplificada para evaluar la función hepática que la históricamente utilizada Child – Pugh (CP), esta herramienta elimina parte de la subjetividad de esta última. Su utilización es especialmente relevante dentro del proceso de estratificación de enfermos con HCC, proporcionando una estimación objetiva de la reserva hepática en cada etapa del BCLC (34). La escala es capaz de identificar diferentes subgrupos de pacientes, con distintos pronósticos, en sujetos clasificados en el mismo grado de CP al mismo tiempo que también detecta pequeñas variaciones de la función hepática para las cuales CP puede no ser lo suficientemente sensible (35). En concreto, es especialmente útil para la evaluación de función hepática en el contexto de enfermos con HCC. Además, se puede considerar un buen factor predictor para la SG específicamente cuando tratamos esta enfermedad con terapia sistémica (15).

La mSG de nuestra población, aunque no alcanzó significación estadística, fue mayor en aquellos con una mejor función hepática (ALBI 1), superando en 4 meses a aquellos con peor funcionalidad (ALBI 2). Es aún más interesante el resultado cuando estudiamos su

impacto en la mSLP, donde obtenemos diferencias mucho más llamativas y significativas entre las dos clases (mPFS 11,9 ALBI 1 vs 3,4 ALBI 2, $p= 0,005$). Un trabajo alemán (36), comparo los resultados de supervivencia global en cuanto a la función hepática utilizando ambas escalas de evaluación en los pacientes de REFLECT (19), tratados por tanto con Sorafenib o Lenvatinib. Sus conclusiones apoyan nuestro resultado: la mOS en ALBI 1 fue de 14,6 meses mientras que para ALBI 2 fue de 7,7.

Por otra parte, es importante resaltar que se ha observado que en la práctica asistencial esta estandarizado el uso de la clasificación CP, mientras que el grado ALBI que reflejamos en este trabajo fue calculado expresamente para el mismo a partir de datos analíticos de nuestros pacientes, sin estar todavía normalizado en nuestro centro, durante el periodo estudiado, su uso en el ámbito clínico asistencial del manejo de casos con HCC. En relación con lo anterior, y en contra de lo referido por algunos autores, en contraposición con lo sucedido con el ALBI y su capacidad discriminatoria pronóstica en este contexto, en nuestro caso no se han observado diferencias de supervivencia libre de progresión entre los diferentes estrados de CP (mSLP CP-A 11,9; CP-B 12,4; $p = 0,984$).

Todo lo anterior apoya los datos de algunas publicaciones que apuntan al hecho de que quizás la escala CP no es tan sensible en cuanto a lograr identificar diferentes subgrupos pronósticos en pacientes con HCC, mientras que el grado ALBI mejora esta capacidad. Así pues, dado que esta escala es sencilla y se basa solamente en la recogida analítica de albumina y bilirrubina (incluidas en los controles analíticos habituales de este tipo de pacientes), sería interesante introducir su uso en la práctica clínica a la hora de manejar el HCC.

- **Impacto de los niveles de AFP en la supervivencia de nuestra población**

AFP sigue siendo el único biomarcador serológico utilizado para la monitorización del HCC (37). En trabajos iniciales se demostró, en el uso de inmunoterapia (Nivolumab y Pembrolizumab), que aquellos pacientes con HCC avanzado y niveles séricos menores a 400 ng/ml conseguirían con más probabilidad una respuesta completa al tratamiento, a la vez que estos niveles se relacionaban directamente con un mejor pronóstico en la supervivencia (38). Esta determinación analítica, de una forma similar, también fue un factor estratificador del pronóstico en IMBrave 150 (22), donde los datos de supervivencia fueron mejores para los grupos que contaban con menos de 400ng/ml independientemente del brazo de tratamiento. Del mismo modo, se demostró que resultados superiores a esta cifra de corte, correspondían a un peor pronóstico en el tratamiento con Sorafenib (39).

Estos resultados se reproducen de una forma consistente en nuestra población, donde también los niveles séricos de AFP han resultado ser un factor pronóstico para la mSLP (mSLP AFP <400 15,6 vs AFP >400 8,9; $p=0,005$), mostrándose así útil su monitorización para establecer diferentes grupos pronósticos y valorar las respuestas al tratamiento.

- **Impacto de otras variables en la supervivencia de nuestra población**

El desarrollo de hipertensión arterial, en cualquier grado, durante un tratamiento antiangiogénico, pudiera ser un biomarcador positivo de la eficacia de este (40). Cuando desglosamos los eventos cardiovasculares de nuestra población durante el tratamiento sistémico, tan solo un 7,9% (5 pacientes) presentaron este efecto secundario. En base a lo anterior, nos pareció enriquecedor para este trabajo explorar el análisis de supervivencia de esta subpoblación, con los siguientes resultados: mSG HTA 19,8 vs mSG no HTA 11,3; $p=0,475$. Como ya se ha mencionado, son pocos sujetos de nuestra serie con esta circunstancia como para alcanzar la significación estadística, sin embargo, se cumple la tendencia de que aquellos casos que presentan este efecto secundario suelen alargar su supervivencia.

En cuanto a la hiperqueratosis palmo – plantar (HPP) aunque, por una parte, es indicativo de toxicidad acumulada, han surgido hipótesis sobre su aparición debido a la acumulación de metabolitos antineoplásicos y de esta forma, esto resultaría en una mayor eficacia del tratamiento a largo plazo (41). En concreto nuestra población, presenta diferencias estadísticamente significativas positivas en aquellos sujetos que la padecieron, al menos en cuanto a su supervivencia (mSG 24,6 HPP vs 9,5 no HPP; $p=0,023$).

Posiblemente en parte relacionado con lo anterior, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a una mayor SG en aquellos enfermos cuyo tratamiento superaba los 6 meses de duración, reducían dosis o presentaban toxicidad asociada al tratamiento. Su explicación es lógica, la presencia de efectos adversos puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, pero es especialmente probable que aparezca cuando existe toxicidad acumulada derivada de un tratamiento largo y que precisamente sea esta toxicidad la que obligue a reducir la dosis del tratamiento. En definitiva, todo ello traduce un mejor control a largo plazo de la enfermedad, ya que de otro modo ese tratamiento se hubiese suspendido antes, y por tanto una mayor supervivencia de los pacientes.

Por último, ha resultado llamativo, que el único paciente con más de una localización metastásica extrahepática haya obtenido un resultado de supervivencia global mucho peor que a los que solo presentaban una (1,5 vs 9,9 meses). Al ser un caso aislado en nuestra población, no podemos establecer una tendencia en la supervivencia en cuanto a esta característica, pero resultaría interesante el análisis de esta variable en una población con mayor volumen de sujetos.

- **Variables pronósticas “sólidas” en nuestra población (análisis multivariante)**

Como ya se ha expuesto, se hallaron como variables significativas en el análisis univariante asociadas a la progresión o la menor supervivencia de los enfermos: el grado ALBI 2 ($p=0,005$), los niveles de AFP mayores de 400 ng/ml ($p=0,005$), el tratamiento con A-B ($p < 0,001$), el mantenimiento de la dosis de tratamiento ($p= 0,044$) y la no presencia

de toxicidad ($p < 0,001$). Con ellas, se construyó un análisis multivariante expuesto en los apartados anteriores.

Si tenemos en cuenta el evento progresión, este análisis mantiene como variables claramente significativas para la SLP, y por ello más sólidas, un grado ALBI 2 ($p = 0,033$, $HR = 2,98$) y la ausencia de toxicidad ($p = 0,02$, $HR = 15,77$). Mientras, en este mismo ejercicio esta vez referido a SG, pierden la significación. El hecho de que, aquellas variables que se caracterizaban por ser, de forma significativa, pronosticas para la SLP pierdan la significación en cuanto su impacto en la SG, nos revela de nuevo que nuestra población presenta características desfavorables concomitantes a la enfermedad tumoral que influyen negativamente en esta SG.

5. Limitaciones y fortalezas del estudio

La principal limitación de este estudio es su tamaño muestral ($n = 63$), que puede interferir en la consecución de una potencia estadística adecuada para detectar ciertos aspectos de interés. Además, si bien teníamos inicialmente como objetivo el analizar y comparar resultados de dos alternativas de tratamiento en la misma población, este ejercicio se ve finalmente limitado como consecuencia de un escaso número de sujetos que reciben una de las dos opciones (los tratados con A-B $n = 13$).

Otra limitación importante es que la naturaleza retrospectiva de este estudio implica limitaciones en cuanto a la recogida correcta en la historia clínica de cierta información, por ejemplo, la relativa a los efectos secundarios y su grado y la existencia de posibles sesgos inherentes como el sesgo de información o de disponibilidad de datos.

En contraposición, no es esperable que exista un sesgo de selección muy acentuado dado que todos los pacientes tratados con terapia sistémica quedaron registrados en el servicio de Farmacia y todos aquellos que cumplieron los requisitos de inclusión fueron incluidos en el trabajo. Por último, no hubo pérdidas en el seguimiento incluso después de la finalización del tratamiento sistémico lo cual aporta, en principio, una mayor solidez a los resultados observados.

VI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con hepatocarcinoma avanzado tratados con terapia sistémica de 1ª línea en el HUMV, presentan una etiología de su enfermedad hepática fundamentalmente asociada al consumo de alcohol haciendo que sus características basales y posiblemente su comportamiento y los resultados a largo plazo obtenidos difieran de los de los ensayos clínicos de referencia, existiendo además pocos estudios de vida real con características similares.
2. A pesar de lo anterior, la seguridad de las alternativas de tratamiento analizadas es aceptable en contexto de práctica asistencial de nuestro entorno. La eficacia y beneficio clínico obtenidos teniendo en cuenta los resultados reportados en los principales ensayos clínicos y, sobre todo, los estudios de vida real también son similares, especialmente para el caso del tratamiento con TKIs (Sorafenib).
3. En nuestra serie, un grado ALBI 2 y niveles séricos de AFP mayores de 400 ng/dl son factores pronósticos desfavorables para la supervivencia libre de progresión en esta enfermedad. Otras características como el consumo de alcohol, el estadio BCLC al inicio del tratamiento y el desarrollo de toxicidad, especialmente hipertensión arterial en tratamiento con antiangiogénicos y HPP en los enfermos tratados con TKIs, parecen también tener cierto impacto en el pronóstico de estos pacientes.
4. A pesar de las opciones terapéuticas actuales en primera línea, el beneficio del tratamiento sistémico en la supervivencia de la etapa avanzada es modesto, lo que pone de manifiesto la necesidad de continuar la investigación en este campo.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Chidambaranathan-Reghupaty, S. F. P. B. S. D. (2021). Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Advances in Cancer Research*, 149, 1–61.
2. Llovet, J. M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., et al. (2016). *Hepatocellular carcinoma*.
3. Cáncer de hígado - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/higado?start=1>
4. Las Cifras del Cáncer en España 2023 - SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
5. Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., et al. (2019). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 16, Issue 10, pp. 589–604). Nature Publishing Group.
6. Chidambaranathan-Reghupaty, S., Fisher, P. B., Sarkar, D. (2021). Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. In *Advances in Cancer Research* (Vol. 149, pp. 1–61). Academic Press Inc.
7. Tanai, M. (2020). Alcohol and hepatocarcinogenesis. In *Clinical and Molecular Hepatology* (Vol. 26, Issue 4, pp. 736–741). Korean Association for the Study of the Liver.
8. Huang, D. Q., Mathurin, P., Cortez-Pinto, H., et al. (2023). Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 20, Issue 1, pp. 37–49). Nature Research.
9. Michelotti, A., de Scordilli, M., Palmero, L. et al. (2021). NAFLD-related hepatocarcinoma: The malignant side of metabolic syndrome. In *Cells* (Vol. 10, Issue 8). MDPI.
10. Huang, D. Q., El-Serag, H. B., & Loomba, R. (2021). Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 4, pp. 223–238). Nature Research.
11. el Jabbour, T., Lagana, S. M., & Lee, H. (2019). Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 25, Issue 14, pp. 1653–1665). Baishideng Publishing Group Co.
12. Berasain, C., & Ávila, M. A. (2007). Mecanismos de hepatocarcinogenia: identificación de nuevas dianas terapéuticas Puntos clave.

13. Reig, M., Forner, A., Ávila, M. A. et al. (2021). Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Medicina Clinica*, 156(9), 463.e1-463.e30.
14. Campos-Varela, I., & Castells, L. (2008). Prognostic scores of cirrhosis. *Gastroenterología y Hepatología*, 31(7), 439–446.
15. Demirtas, C. O., D'Alessio, A., Rimassa, L., et al. (2021). ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. In *JHEP Reports* (Vol. 3, Issue 5). Elsevier B.V.
16. Cabrera Villegas A, Boulevard Chollet XL, Mangas Losada M., et al. (2022) Estudio PET-TC Multitrazador para caracterización de masa hepática. *An RANM*. 2022;139(03): 303–306.
17. Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J, et al. (2022). BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. In *Journal of Hepatology* (Vol. 76, Issue 3, pp. 681–693). Elsevier B.V.
18. Pavel, M., Fuster, J., (2018). Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. *World J Gastroenterology* 2018 Aug 28;24(32):3626-3636.
19. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24; 391(10126):1163-1173.
20. Huang, A., Yang, X. R., Chung, W. Y., et al. (2020). Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 5, Issue 1). Springer Nature.
21. Sangro, B., Yau, T., El-Khoueiry, A. B., Kudo, M., et al. (2023). Exposure-response analysis for nivolumab plus ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040). *Clinical and Translational Science*, 16(8), 1445–1457.
22. Cheng, A. L., Qin, S., Ikeda, M., et al. (2022). Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 76(4), 862–873.
23. Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., et al. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69(1), 182–236.
24. Abou-Alfa, G. K., Lau, G., Kudo, M., et al. (2022). Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*, 1(8).

25. Rimini, M., Casadei-Gardini, A., Persano, M., et al. (2023). 579 Poster Session Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: A large, real-life, worldwide population.
26. Rimini, M., Persano, M., Tada, T., et al. (2023). Real-World Data for Atezolizumab Plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: How Does Adherence to the IMbrave150 Trial Inclusion Criteria Impact Prognosis? *Targeted Oncology*, 18(2), 221–233.
27. Hanzel, J., Kosir Bozic, T., Stabuc, B., et al. (2020). Sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: A single-centre real-world study. *Radiology and Oncology*, 54(2), 233–236.
28. Rodríguez de Lope, C., Reig, M., Mantilla, A., et al. (2016). Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas de diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jul 21;149(2):61-71.
29. Lopez-Lopez, A., Gayoso-Rey, M., Garcia-Beloso, N., et al. (2023). Real-world evidence of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: A single-center study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 19(5), 1345–1349.
30. Kudo, M., Lencioni, R., Marrero, J. A., et al. (2016). Regional differences in sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma: GIDEON observational study. *Liver International*, 36(8), 1196–1205.
31. Qian, C. N., Mei, Y., & Zhang, J. (2017). Cancer metastasis: issues and challenges. *Aizheng/Chinese Journal Of Cancer*, 36(1).
32. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con bevacizumab en el tratamiento del carcinoma hepatocelular
33. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, et al, for the SHARP Study Group. (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N England J Med*. 2008;359:378-90.
34. Pinato, D. J., Sharma, R., Allara, E., et al. (2017). The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma.
35. Toyoda, H., & Johnson, P. J. (2022). The ALBI score: From liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. In *JHEP Reports* (Vol. 4, Issue 10). Elsevier B.V.
36. Vogel, A., Frenette, C., Sung, M., (2021). Baseline Liver Function and Subsequent Outcomes in the Phase 3 REFLECT Study of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2021 Jul 15;10(5):510-521.

37. Hu, X., Chen, R., Wei, Q., et al. (2022). The Landscape Of Alpha Fetoprotein In Hepatocellular Carcinoma: Where Are We? In International Journal of Biological Sciences (Vol. 18, Issue 2, pp. 536–551). Ivyspring International Publisher.
38. Spahn S., Roessler D., Pompilia R., et al. (2020) Clinical and Genetic Tumor Characteristics of Responding and Non-Responding Patients to PD-1 Inhibition in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12.
39. Bruix J., Cheng A-L., Meinhardt G., et al. (2017) Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol*. 2017;67:999–1008
40. Cohen, J. B., Brown, N. J., Brown, S., et al. (2023). Cancer Therapy–Related Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 80(3).
41. Squeff, M., Otal, M., Boncompain, C. et al. (2016). Eritrodisestesia o síndrome mano pie. (2016). *Arch. Argent. Dermatol.*, 66 (6), 169-172.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Carlos López su cercanía y paciencia, así como los valiosos aprendizajes que me llevo de este trabajo. También a la Dra. Ana de Juan, fueron ellos mi primer contacto con este campo de la medicina que tanto me gusta.

A Daniel, porque, aunque ya es tan mayor que ha sido él el que me ha ayudado a mí en esta ocasión, siempre será mi hermano pequeño.

A mi abuela Milagros, que siempre me recordaba lo orgullosa que estaba. A mi abuela Mercedes, que también le hubiese encantado saber a donde he llegado.

A mi tía Sari, por asumir con cariño el papel de aconsejarme en las decisiones que tomo.

A Lucía, mi fiel confidente, lo más bonito de conseguirlo es haberlo hecho juntas desde el primer día. A Celia y a Fátima, por horas infinitas de biblioteca que siempre que las recuerde me harán sonreír, por esos empujoncitos que hacen que estemos las tres celebrando. Gracias por cuidarme, tengo a mi lado mujeres maravillosas.

A mis padres, gracias a su esfuerzo, hoy digo que soy médica. A mi padre, por esa paciencia que tanto envidio y por dedicarme siempre palabras de ánimo y admiración. A mi madre, por hacer de mí la mujer que soy hoy y por la fuerza que siempre me demostró, creo que es la misma que hace que hoy pueda decir que lo he conseguido. Gracias por estar siempre orgullosos de mí.

A la María de estos años, por las veces que tuvo motivos para rendirse y no lo hizo, en el fondo sé que de alguna forma esa fuerza de mi madre sigue hoy conmigo.



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, secretaria del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Eficacia de las terapias sistémicas de primera línea en enfermos con hepatocarcinoma avanzado.

CÓDIGO DE PROTOCOLO: 2024.041

PROMOTOR: FUNDACION INSTITUTO DE INVESTIGACION MARQUES DE VALDECILLA IDIVAL

TIPO DE ESTUDIO: Estudio observacional retrospectivo.

VERSIONES:

- Protocolo: Versión febrero 2024

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se puede realizar el proyecto sin necesidad de obtener un consentimiento informado individualizado.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigadora principal **María González Rebanal**.

Como queda reflejado en el Acta: **10/2024 de 26/04/2024**

Lo que firmo en Santander,

SOLANAS GUERRERO TOMASA
CONCEPCION - 10/04/2024

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretaria del CEIm



Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/E6 R2) y con el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, y su composición actual es la siguiente:

Composición del CEIm

Presidente:

- **FERNANDO Rodríguez Fernández (M. Alergólogo - ALERGOLOGIA - HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA)**

Vicepresidenta:

- **NOELIA VEGA GIL (M. Farmacólogo Clínico - HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA)**

Secretario:

- **T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO (M. Medicina Preventiva y Salud Pública)**

Vocales:

- **ANTONIO CUADRADO LAVÍN (M. DIGESTIVO - DIGESTIVO - HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA)**
- **MARIO GONZÁLEZ RUIZ (M. FARMACÓLOGO CLÍNICO)**
- **MARÍA ALEXANDRA GUALDRÓN ROMERO (ENFERMERA - IDIVAL)**
- **ELISABETH ESTEFANIA ARROJO ALVAREZ (M. ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA)**
- **ANA MARIA LOBATO GARCIA (M. ADMISIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA)**
- **RAQUEL LÓPEZ MEJÍAS (DRA. BIOLOGÍA MOLECULAR - INMUNOPATOLOGÍA - IDIVAL)**
- **CARLOS ANTONIO AMADO DIAGO (M. NEUMÓLOGO - NEUMOLOGIA - HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA)**
- **SILVIA CASADO CASUSO (FARMACÉUTICO - ATENCIÓN PRIMARIA GAP 1)**
- **FRANCISCO JOSE SANTOS CASUSO (LICENCIADO EN DERECHO)**
- **ANTONIA GIMON REVUELTA (MIEMBRO AJENO A LA PROFESIÓN SANITARIA)**
- **LUCÍA LAVÍN ALCONERO (UNIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS. PABELLÓN 15, 2ª PLANTA. - HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA)**
- **FLORA PÉREZ HERNÁNDEZ (FARMACÉUTICA - SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD)**
- **RAÚL MARTÍNEZ SANTIAGO (HOSPITAL SIERRALLANA)**
- **JAVIER VÁZQUEZ BOURGON (PSIQUIATRÍA - HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA)**
- **MARÍA VICTORIA VILLACAÑAS PALOMARES (FARMACÉUTICA DE HOSPITAL)**



ANEXO I

CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES PARTICIPANTES EN ESPAÑA

Que el CEIm de Cantabria, ha realizado en fecha de **26/04/2024** la evaluación inicial del Estudio:

Eficacia de las terapias sistémicas de primera línea en enfermos con hepatocarcinoma avanzado

- **MARÍA GONZÁLEZ REBANAL. HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA.**