



---

**Universidad de Valladolid**

# **ANÁLISIS DEL ESTADIO AL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA EN LOS ÚLTIMOS 6 AÑOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2**

---

**TRABAJO DE FIN DE GRADO CURSO 2023/2024**

**GRADO EN MEDICINA**

---

**Autor:** Isabel Cañibano Liqueste

**Tutores:**

Dra. Rocío Aller de la Fuente

Dra. Gloria Sánchez Antolín

**Universidad de Valladolid**

Valladolid, mayo 2024

## Agradecimientos:

A mi familia, por haberme inculcado el respeto por esta profesión, por acompañarme en cada etapa y estar presentes siempre, tanto en los días buenos como en los difíciles.

A mis padres, que siempre confiaron en mí más de lo que yo misma lo hacía, que me ayudaron a levantarme cada vez que tropezaba, que me brindaron un apoyo ilimitado. Sois un ejemplo de superación, me habéis demostrado que las batallas se luchan una a una y que, con vosotros a mí lado, todo es más fácil. Porque aquella niña pequeña que odiaba ir de la mano os da las gracias por no soltársela nunca. Este logro es en parte vuestro, espero que estéis la mitad de orgullosos de lo que yo lo estoy de vosotros.

A mis hermanos, por ser compañeros de aventuras desde pequeños, porque no hay nada más bonito para una hermana mayor que ver a sus hermanos crecer y convertirse en las personas que sois ahora.

A mis tías, por escucharme cuando he necesitado desahogarme y siempre tener la puerta de casa abierta.

A mis abuelos, por enseñarme el amor incondicional, por vuestros abrazos y consejos.

A mi tío José Luis, porque escoger este camino lo determinó el poder ayudar a otros como te ayudaron a ti. Gracias por guiarme siempre.

A mis amigos, tanto los nuevos como los de siempre, por haber compartido este viaje conmigo, por las tardes de estudio y los planes de desconexión, porque los recuerdos de la vida universitaria perdurarán en mi memoria.

A mi tutora la Dra. Gloria Sánchez Antolín y a la Dra. Natalia Marcos Carrasco por resolver todas mis dudas durante la realización de este trabajo y haberme permitido presentarlo en mi primer congreso médico.

"El arte de escuchar es tal vez la herramienta más poderosa de un médico".

William Osler

# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
1.1. Epidemiología .....	6
1.2. Etiología .....	6
1.3. Prevención.....	8
1.4. Diagnóstico.....	8
1.5. Tratamiento .....	10
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
3.1. Tipo de estudio .....	13
3.2. Selección de los pacientes .....	14
3.3. Recogida de datos .....	14
3.4. Análisis estadístico.....	15
3.5. Consideraciones ético-legales .....	15
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
4.1. Análisis descriptivo.....	16
4.2. Análisis comparativo .....	19
4.2. Estudios de supervivencia y curvas Kaplan-Meier .....	21
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>28</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>30</b>

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La presencia de cirrosis hepática es el principal factor de riesgo, pero existe un grupo de CHC que asientan sobre hígado no cirrótico. A pesar de los nuevos avances en inmunoterapia, en estadios avanzados presenta una elevada mortalidad, siendo necesario su diagnóstico precoz mediante programas de cribado con ecografía. La pandemia por SARS-CoV-2 ha supuesto un estrés importante para el sistema sanitario, y se desconoce su efecto en el diagnóstico de CHC.

**OBJETIVOS:** Conocer las características clínicas y de manejo terapéutico de los pacientes diagnosticados de CHC en el periodo 2018-2023 y evaluar el impacto de la pandemia SARS-CoV2 en el estadio al diagnóstico, manejo clínico y supervivencia de los pacientes diagnosticados de CHC en el área sanitaria Valladolid Oeste.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional unicéntrico, incluyendo 167 pacientes con diagnóstico de CHC entre 2018-2023. Se definió el periodo prepandemia como 2018-2020 y postpandemia como 2021-2023. Se analizaron datos clínicos, analíticos, factores de riesgo de CHC, etiología de la enfermedad hepática, tratamiento recibido, supervivencia del paciente y progresión tumoral. Se compararon los datos entre ambos grupos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 167 pacientes, la mayoría hombres (138; 83,63%), con una edad media de 66 años (RIQ 60-71). 141 pacientes tenían una cirrosis de base (84,43%), en estos, la etiología más frecuente de la hepatopatía fue enólica (50,35%), seguida por VHC (19%). En los CHC sin cirrosis, la etiología más frecuente fue MASLD (38,6%). El tamaño tumoral medio fue 5,69 cm  $\pm$  4,25, siendo menor en cirróticos que en no cirróticos (5,09 cm  $\pm$  3,87 vs 8,94 cm  $\pm$  4,75;  $p < 0,001$ ) y resultando los cirróticos diagnosticados en estadios más precoces ( $p < 0,002$ ).

La AFP fue superior a 400 en 11,54% de los pacientes y estos presentaban estadios más avanzados ( $p = 0,042$ ) y mayor tamaño tumoral ( $p < 0,001$ ). La supervivencia global fue del 51,5%, con una mediana de supervivencia de 1133 días. En 92 pacientes el CHC recurrió (55,08%).

Los pacientes en estadios 0 y A de BCLC, presentaron una supervivencia mayor que aquellos en estadios avanzados, así como los que recibieron tratamientos curativos (trasplante, cirugía y ablación) ( $p < 0,001$ ). No se objetivaron diferencias significativas en la supervivencia de CHC diagnosticados pre o postpandemia ( $p = 0,743$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el estadio diagnóstico ni en el tamaño tumoral en los pacientes diagnosticados antes y después de la pandemia.



**CONCLUSIONES:** En nuestra serie, en el 84.43% de los pacientes con CHC existía una cirrosis subyacente. Alcohol y VHC son las causas más frecuentes de la hepatopatía. MASLD es la etiología más frecuente en CHC sin cirrosis. El tamaño tumoral medio y el estadio al diagnóstico fueron mayores en los pacientes con CHC sin cirrosis. La AFP sólo estuvo elevada al diagnóstico en el 11,54%. La supervivencia global fue del 51,5%. Los pacientes diagnosticados en estadios iniciales y que reciben tratamientos curativos tienen mayor supervivencia. La pandemia SARS-CoV2 no condicionó un retraso en el estadio diagnóstico del CHC en nuestra área sanitaria, ni redujo la supervivencia.

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma, cirrosis, estadio, SARS-Cov2, supervivencia.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third leading cause of cancer-related mortality worldwide. Hepatic cirrhosis is the predominant risk factor, although a minority of HCC develop over a non-cirrhotic liver. Despite several advances in immunotherapy treatment, early diagnosis through ultrasound screening campaigns remains essential to reduce its substantial mortality rate in advanced stages. The SARS-CoV-2 pandemic has imposed a significant burden on the National Health System (NHS), and its impact on the diagnosis of HCC remains unclear.

**OBJECTIVES:** To determine the clinical characteristics and therapeutic management of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC) during the period 2018-2023, and to evaluate the impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the stage at diagnosis, clinical management, and survival of patients diagnosed with HCC in the Valladolid Oeste Health Area.

**METHODS:** A retrospective, observational, single-center study was conducted, including 167 patients diagnosed with HCC between 2018-2023. The pre-pandemic period was defined as 2018-2020 and the post-pandemic period as 2021-2023. Clinical data, laboratory results, HCC risk factors, aetiology of liver disease, treatment received, patient survival, and tumour progression were analyzed. Data were compared between the two groups.



**RESULTS:** 167 patients were included, the majority of whom were male (138; 83.63%), with a mean age of 66 years (IQR 60-71). 141 patients had underlying cirrhosis (84.43%), being alcohol the most common aetiology of liver disease (50.35%), followed by HCV (19%). Among non-cirrhotic HCC cases, the most frequent aetiology was MASLD (38.6%). The mean tumour size was 5.69 cm  $\pm$  4.25. Cirrhotic patients had smaller tumour sizes compared to non-cirrhotic patients (5.09 cm  $\pm$  3.87 vs. 8.94 cm  $\pm$  4.75,  $p < 0.001$ ), and they were diagnosed at earlier stages ( $p = 0.002$ ).

AFP levels exceeded 400 ng/ml in 11.54% of patients, who presented more advanced stages ( $p = 0.042$ ) and larger tumour sizes ( $p < 0.001$ ). The overall survival rate was 51.5%, with a median survival of 1133 days. HCC recurred in 92 patients (55.08%).

Patients in BCLC stages 0 and A had greater survival compared to those in advanced stages, as well as those who received curative treatments (transplant, surgery, and ablation) ( $p < 0.001$ ). No significant differences were observed in the survival of HCC diagnosed pre- or post-pandemic ( $p = 0.743$ ). No statistically significant differences were found in the stage at diagnosis or tumour size between patients diagnosed before and after the pandemic.

**CONCLUSIONS:** In our cohort, 84.43% of HCC patients had underlying cirrhosis. Alcohol and HCV are the most common causes of liver disease. MASLD is the most frequent aetiology in non-cirrhotic HCC. Mean tumor size and stage at diagnosis were greater in non-cirrhotic HCC patients. AFP levels were elevated at diagnosis in only 11.54% of cases. The overall survival rate was 51.5%. Diagnosis made at earlier stages and implementation of curative treatment strategies have demonstrated an augmented survival rate. SARS-CoV-2 pandemic did not cause a delay in the diagnostic stage of HCC in our health area, nor did it reduce survival.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, cirrhosis, stage, SARS-CoV-2, survival.



## 1. INTRODUCCIÓN

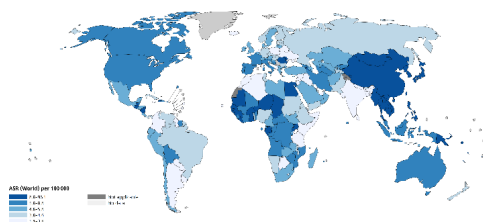
### 1.1. Epidemiología

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario más prevalente del hígado, constituyendo aproximadamente un 80-90% de los tumores hepáticos malignos primarios [1,2]. Es una neoplasia maligna con origen en los hepatocitos (células parenquimatosas hepáticas), cuya prevalencia se encuentra en aumento a nivel mundial. Dicha enfermedad presenta un aumento significativo de su incidencia a partir de la sexta década de la vida. Asimismo, muestra una predominancia por el género masculino con una proporción de 3:1 [2].

De acuerdo con la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y el Global Cancer Observatory (GCO), el cáncer hepático es el sexto en términos de incidencia a nivel mundial. Sin embargo, constituye la tercera causa de muerte por cáncer, estimándose unas 830.000 muertes en el año 2020 [3].

Existen diferencias geográficas en su incidencia, atribuibles a diversos factores oncogénicos que influyen en su desarrollo, siendo esta mayor en regiones de África subsahariana y en el sudeste asiático (factor relacionado con la mayor tasa de infección por VHB en estos territorios). España se considera un área de incidencia y mortalidad intermedia, con una tasa anual que oscila entre 5-15 casos/100.000 habitantes. [2,4]

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, In 2022  
Liver and intrahepatic bile ducts



(Figura 1).

Figura 1. Tasa de incidencia en cada región del mundo de carcinoma hepatocelular. Fuente: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022. Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)

Age-standardized rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, In 2022  
Liver and intrahepatic bile ducts

### 1.2. Etiología

Se ha establecido una estrecha relación entre hepatocarcinoma (CHC) y enfermedad hepática crónica, con una incidencia que guarda una relación directamente proporcional a la duración de la enfermedad. El 90% de los casos son de etiología conocida, siendo posible asociar el CHC con su etiología subyacente. [5]

Entre los principales factores de riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma se encuentran la cirrosis hepática [6,7] (destacando como el principal factor en países desarrollados), estando causada por la infección por los virus VHC y VHB, el consumo crónico de alcohol, la hemocromatosis hereditaria o las enfermedades autoinmunes

hepáticas.[2,4,5] Cualquier causa que provoque cirrosis puede acabar produciendo como complicación el desarrollo de un tumor hepático, pero el riesgo es aún mayor si la causa es la hepatitis vírica crónica [5]. Es importante recalcar el efecto oncogénico sinérgico que se produce con la combinación de la ingesta de alcohol y la infección vírica crónica. [1,2,6].

Otros factores de menor relevancia son la aflatoxina B1, un potente hepatocarcinógeno producido por *Aspergillus flavus* que puede actuar como cofactor dietético y las hormonas sexuales masculinas (andrógenos), cuyo papel en el desarrollo del CHC ha sido demostrado debido a una respuesta diferencial ante la inflamación [2]. De la misma manera, el tabaco o el VIH han sido considerados cofactores, aumentando el riesgo en casos de hepatitis viral crónica. [5,8]

En países desarrollados, la disfunción metabólica asociada a la esteatohepatitis (MASH) constituye otra de las principales causas de CHC, en ocasiones asociado con el desarrollo de cirrosis, pero aconteciendo un porcentaje no desdeñable de casos de CHC en pacientes con ausencia de fibrosis avanzada [2,9]. Este riesgo es aún mayor en los casos que presentan como comorbilidad síndrome metabólico o síndrome X, diabetes u obesidad [10]. Asimismo, en el caso de países como Francia o España, la cirrosis de etiología alcohólica aumenta el riesgo de CHC. Por el contrario, en los países en desarrollo como en los países africanos la infección crónica por el VHB es la principal etiología subyacente hasta en un 60% de los casos. [5]

Al igual que muchos procesos oncogénicos, el desarrollo del hepatocarcinoma se asocia a 40-60 mutaciones genómicas que provocan la degeneración de los hepatocitos y finalmente originan un tumor maligno. El proceso comienza con la aparición de unos nódulos cirróticos precancerosos o nódulos displásicos de baja malignidad (LGDN, por sus siglas en inglés, low-grade dysplastic nodules) los cuales con el tiempo pueden transformarse en nódulos displásicos de alta malignidad (HGDN) y eventualmente dar lugar a un hepatocarcinoma en fase inicial.

A nivel molecular, las mutaciones más frecuentemente implicadas en el proceso oncogénico suceden en los genes que regulan el ciclo celular y la senescencia. Entre ellas, cabe destacar las mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa de telómero – TERT– (56%), en TP53 (27%) o en CTNNB1 (26%) [2]. Cabe destacar que en la práctica clínica habitual no se realiza la secuenciación genética del tumor al no haberse demostrado beneficio y no existir en el momento actual ningún fármaco que actúe frente a una diana específica mutada, habiendo quedado relegada la determinación de la biología molecular a trabajos de investigación [6,11].





### 1.3. Prevención

Para reducir la incidencia del CHC es imprescindible prevenir su principal factor de riesgo: la cirrosis (etiología subyacente hasta en 90% casos) [5]. En nuestro país, el alcohol se alza como la principal causa de cirrosis [11].

Igualmente, en países en desarrollo la infección por VHB representa una de las principales causas de cirrosis. La EASL (European Association for the Study of the Liver) recomienda la vacunación universal contra el virus de la hepatitis B (VHB) en recién nacidos y en caso de grupos de alto riesgo. En España, de acuerdo con el calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría (AEP) se administran tres dosis de la vacuna inactivada a los 2, 4 y 11 meses de edad. Sin embargo, ante casos de posible exposición a fuente de infección y niveles de anticuerpos protectores anti-HBs <10 UI/L, se recomienda administrar una dosis de refuerzo adicional junto con gammaglobulina específica para prevenir la infección. [12]

Otra medida eficaz de prevención implica el tratamiento de la infección por VHC y VHB. Se ha evidenciado una reducción del riesgo de CHC en individuos con niveles indetectables de carga viral en infección crónica por VHB tratados con interferón alfa pegilado o con análogos de nucleósidos/nucleótidos [5,11]. En el caso del VHC, el tratamiento con los nuevos antivirales ha permitido en muchos casos alcanzar una alta tasa de respuesta virológica sostenida (RVS), lo cual ha demostrado una disminución de la incidencia de CHC en pacientes con infección crónica curada. Es relevante señalar que, en pacientes con cirrosis por VHC la incidencia de CHC es menor para aquellos que alcanzaron la RVS que en los que persiste la enfermedad vírica activa. Sin embargo, persisten como pacientes en riesgo de desarrollo de CHC. En los pacientes con cirrosis por VHC y con CHC tratado con intención curativa, se ha observado una alta tasa de recurrencia del CHC incluso con RVS, por lo que está recomendado una vigilancia más intensiva con ecografía de screening cada 3-4 meses [5].

Diversos estudios epidemiológicos han destacado el efecto positivo del consumo del café en caso de enfermedad hepática crónica, observándose una disminución en la incidencia del CHC y en la mortalidad de la enfermedad hepática [13].

### 1.4. Diagnóstico

En las fases iniciales, el cuadro clínico presentado es inespecífico, siendo en muchas ocasiones indistinguible de los síntomas presentados por la propia cirrosis. En estadios avanzados los síntomas más comúnmente observados son el dolor en hipocondrio derecho y el síndrome constitucional (astenia, anorexia y pérdida de peso) acompañado



de un malestar generalizado. En consecuencia, la presencia de clínica acompañante de esta enfermedad la convierte en un indicador de pronóstico desfavorable, puesto que únicamente aparece en estadios avanzados.

Por ello, es imprescindible un diagnóstico lo más precoz posible, para lo cual se dispone de programas de cribado mediante ultrasonidos con/sin determinación de los niveles de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) [8]. De acuerdo con las últimas guías de la AASLD (*American Association for the Study of the Liver Diseases*) y de la EASL (*European Association for the Study of the Liver*) se recomienda la vigilancia mediante ecografía cada 6 meses en pacientes considerados de alto riesgo, es decir cirróticos, y en los que se encuentran a la espera de trasplante hepático (Anexo, Tabla 5) [14]. Una excepción serían los pacientes con un nódulo inferior a 1 cm, tras la resección del nódulo o tras la aplicación de terapias locorregionales, en las cuales se recomienda una vigilancia más intensiva, con un intervalo de 3-4 meses entre cada revisión por ultrasonidos.[2]

El patrón de sospecha más habitual encontrado en los programas de cribado mediante ecografía es el de un nódulo hipoecoico. La AFP se ha visto como un dato poco sensible para el diagnóstico precoz, dado que se mantiene normal en un porcentaje elevado de casos con tumores grandes.

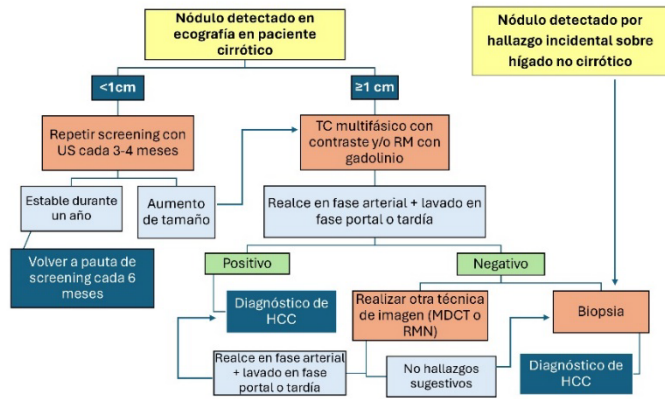
Tras la sospecha por ecografía, es necesario la realización de una prueba diagnóstica de confirmación mediante tomografía computerizada tetrafásica multidetector (TCMD) o de resonancia magnética dinámica (RMD). La visualización de un patrón típico en ellas se considera el gold standard para el diagnóstico de CHC. [15]

El CHC sobre hígado cirrótico tiende a ser hipervasculares, presentando una neovascularización predominantemente arterial a diferencia del tejido hepático sano donde la vascularización es mixta: arterial y portal [11]. Este perfil distintivo permite visualizar un patrón vascular característico e indicativo de CHC (LIRADS 5) consistente en captación de contraste en fase arterial y lavado precoz en fase venosa y tardía. Dicho patrón puede ser objetivado en técnicas de TC tetrafásica multidetector y/o RMN dinámica (fase no intensificada, arterial, venosa y tardía). La RMN permite valorar la intensidad de señal en T2 y T1, presentando los CHC típicos hiperintensidad en T2 con intensidad variable en T1 [16].

De esta manera, la presencia de un nódulo >1cm sobre un hígado cirrótico junto con la observación de características radiológicas distintivas mediante técnicas de imagen, permite el diagnóstico de CHC sin la necesidad de recurrir a pruebas invasivas.

La biopsia hepática puede ser útil en casos de diagnóstico incierto con las pruebas de imagen, patrón atípico o cuando la lesión asienta sobre un hígado no cirrótico [2].

Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico de hepatocarcinoma. Elaboración propia adaptada de M.Reig et al [11].



### 1.5. Tratamiento

En la última década, el manejo del tratamiento del CHC ha experimentado grandes cambios. La elección de la estrategia más apropiada va a encontrarse influenciada por el estadio en el que se presente la enfermedad al diagnóstico, el grado de disfunción hepática (evaluado mediante la puntuación Child-Pugh, ver Anexo, Tabla 6) y estado general del paciente (puntuación ECOG). Diversos sistemas de estadificación permiten la clasificación de los pacientes según el pronóstico y desenlace, facilitando así la asignación del tratamiento más adecuado en función de la evidencia disponible. El más ampliamente aceptado es la *clasificación Barcelona-Clinic-Liver Cancer* (BCLC, ver Figura 3), que clasifica el CHC en cinco estadios: estadio 0 (muy temprano), estadio A (inicial), B (intermedio), C (avanzado) y estadio D (terminal) [17]. Otros sistemas de estadificación incluyen el sistema TNM (*American Joint Committee on Cancer*), el “*Cancer of the Liver Italian Program*” (CLIP) o el sistema Okuda. En nuestra área, la clasificación más usada es la del BCLC.

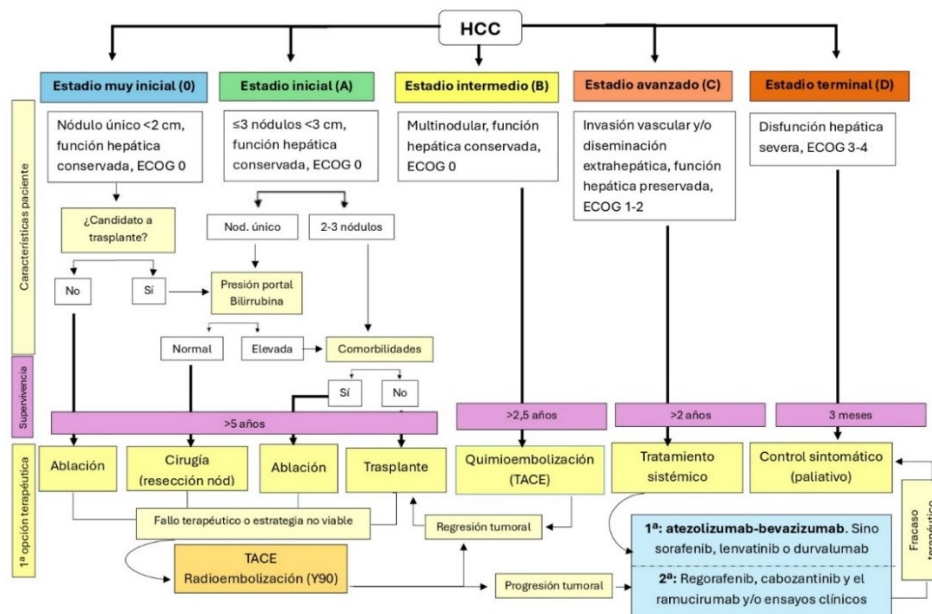


Figura 3. Esquema de decisión terapéutica basado en BCLC en función de las características del paciente, del tumor y pronóstico de supervivencia. Elaboración propia adaptada de Forner et al [6].

En la actualidad, entre las opciones a considerar destacan tres principales estrategias de tratamiento: cirugía o trasplante, tratamiento locorregional y tratamiento sistémico. La elección entre estas opciones se determina de manera individualizada en función de las características del paciente y del estadio de la enfermedad.

La cirugía, radiofrecuencia y el trasplante hepático son tratamientos curativos de la enfermedad que solo se pueden aplicar en estadios precoces (BCLC 0 y A). La elección dependerá de la presencia o no de hipertensión portal, de la localización del tumor y de las características del paciente.

En tumores multinodulares (estadio intermedio: BCLC B) la estrategia más empleada es la quimioembolización arterial a través de catéter (TACE) [18].

En pacientes en estadio avanzado (BCLC C) la terapia sistémica es la indicación adecuada, o en pacientes que hayan progresado desde estadios previos. Los pacientes en estadio terminal (BCLC D) requerirán medidas de soporte y de control del dolor. [17]

Dentro de las terapias sistémicas, el primer fármaco en demostrar mejoría en la supervivencia fue el Sorafenib (inhibidor de Raf, VEGF y PDGF). Sin embargo, en los últimos años han aparecido fármacos como Lenvatinib (bloqueo del receptor del VEGF y de diversas tirosin quinasas), u opciones de inmunoterapia como atezolizumab-bevacizumab (anti PDL1 y anti VEGF) o la combinación de tremelimumab y durvalumab, siendo estas combinaciones el tratamiento de primera línea ya que todos ellos han demostrado superioridad frente a sorafenib. [2,17,19,20]

En el momento actual, se está investigando el impacto de otras estrategias como es el caso de la inmunoterapia combinada con tratamiento locorregional ante un tumor multinodular que progresa pese a tratamiento adecuado [6,15,21]. De igual modo, se está evaluando la eficacia del nivolumab y del pembrolizumab (fármacos anti-PD1) como opciones de tratamiento de segunda línea. [22]

El pronóstico de los pacientes con CHC es altamente variable, encontrándose condicionado por factores como el estadio al momento del diagnóstico, la viabilidad de recibir tratamiento radical y la función hepática subyacente. En estadios iniciales los tratamientos frente a este tumor son eficaces y proporcionan supervivencias altas (50-70% a los 5 años). Por el contrario, la supervivencia en estadios intermedios y avanzados se reduce al rango del 20-50% a los 3 años. [2,5]

Debido a su alta mortalidad en estadios avanzados, es fundamental realizar el diagnóstico de manera precoz.



Por otro lado, la pandemia producida por el virus Sars-Cov-2 supuso un estrés importante para el sistema sanitario, que condicionó una morbi-mortalidad elevada para pacientes COVID, pero también tuvo una repercusión en la patología NO COVID [23]. La atención a pacientes COVID bloqueó en algunos momentos de los años 2020 y 2021 la atención a los pacientes con otras patologías [24] debido a la alta ocupación de camas hospitalarias por estos pacientes. Esta situación provocó que se paralizaran temporalmente algunas consultas médicas, revisiones intervenciones quirúrgicas e incluso programas de cribado. Los sistemas sanitarios trabajaron con agilidad para recuperar lo antes posible la actividad NO COVID, tanto a nivel de atención primaria como hospitalaria.

Desconocemos en el caso del hepatocarcinoma si también el diagnóstico, el tratamiento o la supervivencia de los pacientes se vieron afectados por la pandemia COVID, y si ha podido condicionar de algún modo, retrasos en su diagnóstico.

Por todo ello creemos que conocer mejor las características del hepatocarcinoma en nuestro medio, y si se vio afectado por la pandemia SARS-CoV2, nos permitirá mejorar el abordaje de este tumor y su pronóstico.

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo principal

- Describir las características de un grupo de pacientes diagnosticados de CHC en el Hospital Universitario Río Hortega, desde enero 2018 hasta diciembre 2023.
- Conocer la etiología de la enfermedad hepática, el estadio al diagnóstico, el tratamiento empleado y la supervivencia de los pacientes.

### Objetivos secundarios

- Analizar las variables clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma en el Hospital U. Río Hortega.
- Conocer los tratamientos empleados en los pacientes incluidos en el estudio, y la tasa de recidiva de la enfermedad.
- Conocer la proporción de pacientes en los que el CHC ocurre sobre una cirrosis hepática o sobre hígado no cirrótico y comparar si hay diferencias en el tamaño tumoral, etiología y en el estadio al diagnóstico.
- Analizar si existen diferencias significativas entre el grupo de pacientes diagnosticados desde 2018 hasta finales de 2020 (Prepandemia SARS-CoV2),

frente al grupo de pacientes diagnosticados desde 2021 hasta 2023 (Postpandemia SARS-CoV2).

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma de novo, en el periodo 2018 y 2023, ambos inclusive, en la unidad de Hepatología del Hospital Río Hortega de Valladolid.

La presencia de cirrosis se definió con un grado F4 de fibrosis. Se clasificó a los pacientes en dos grupos, grupo A (pacientes con CHC sobre hígado cirrótico) y grupo B (pacientes con CHC sobre hígado no cirrótico).

Para el estudio, el número de nódulos presentado al diagnóstico se categorizó en tres grupos, primer grupo de 1 a 3 nódulos, segundo grupo de 4 a 7 nódulos y tercer grupo  $\geq 8$  nódulos. Asimismo, el tamaño tumoral total se definió como la suma del tamaño de todos los nódulos presentados por el paciente en centímetros. Posteriormente se categorizó el tamaño tumoral total en dos grupos, los menores de 5 cm y los  $\geq 5$  cm. A fin de determinar el estadio al diagnóstico se utilizó la clasificación BCLC que viene determinada por el tamaño tumoral, la función hepática y el estado clínico del paciente. Finalmente, para estadificar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica se utilizó el índice de Child-Pugh, determinado por los parámetros siguientes: bilirrubina total, albúmina sérica, INR, ascitis y encefalopatía hepática.

Con el objetivo de realizar el análisis comparativo pre y postpandemia, se dividió a los pacientes en dos grupos en función de la fecha de diagnóstico de CHC, quedando definido el primer grupo por los pacientes diagnosticados en el periodo prepandemia (2018-2020 ambos inclusive) y el segundo grupo por los pacientes diagnosticados postpandemia (2021-2023 ambos inclusive). De esta manera el grupo prepandemia quedó constituido por 79 integrantes y el grupo postpandemia por 88 integrantes. Se compararon las características del CHC y la supervivencia entre ambos periodos.

A fin de valorar estimar la supervivencia a 1 año es necesario excluir del análisis a 6 pacientes diagnosticados a partir de mayo de 2023, quedando por tanto los grupos compuestos por 79 pacientes el prepandemia y por 82 pacientes el postpandemia. En el caso de la supervivencia a 2 años se excluyen 30 pacientes del estudio, los diagnosticados a partir de mayo de 2022, siendo los grupos resultantes de 79 pacientes el prepandemia y de 58 pacientes el postpandemia.

### 3.2. Selección de los pacientes

#### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de hepatocarcinoma entre 2018 y 2023 tratados en el HURH.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de hepatocarcinoma a enero de 2018.
- Pacientes cuyo diagnóstico entre 2018 y 2023 se corresponde con una recidiva de la enfermedad.
- Pacientes con datos insuficientes en su historia clínica

### 3.3. Recogida de datos

Se recogieron todos aquellos datos del paciente útiles para el estudio. Todos estos datos se almacenaron anonimizados en una base de datos Excel. Entre las variables a estudio se encuentran:

#### Variables epidemiológicas:

- Edad en el momento del diagnóstico (años)
- Sexo (♀ - ♂)
- Fecha primer diagnóstico
- Presencia de cirrosis/no y etiología de la hepatopatía
- Número de nódulos y tamaño tumoral total
- Estadio al diagnóstico (BCLC)
- Descompensaciones de la hepatopatía (HDA por varices esofágicas, encefalopatía y ascitis)
- Tipo de tratamiento recibido (y en caso de sistémico, con qué fármaco)
- Recurrencia de la enfermedad
- Fecha de exitus
- Supervivencia (días)

#### Datos analíticos:

- Hb, Hto, Leucocitos, plaquetas, INR
- Urea, creatinina, albumina, glucosa
- Perfil lipídico: TG, Colesterol
- Perfil hepático: GOT/GPT, GGT/FA, BRT.
- Alfafetoproteína (AFP)

### 3.4. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 19.

Las variables continuas se describieron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) en caso de distribución normal o como mediana y rango si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado, con corrección de Yates y test exacto de Fisher.

En el caso de las variables cuantitativas se utilizó el test de Kolmogorov–Smirnov para determinar la normalidad de las distribuciones. Para estudiar las diferencias entre medias en dos grupos independientes se emplearon los test estadísticos paramétricos (T de student) o no paramétricos (U de Mann-Whitney) dependiendo de la normalidad de distribución de la variable. En el supuesto de presentarse más de dos grupos se utilizaron los test ANOVA (con distribución normal) o H de Kruskal-Wallis (con distribución no normal).

La correlación entre variables cuantitativas se realizará mediante la prueba de Pearson (distribución normal) o de Spearman (distribución no normal).

El nivel de significación se consideró para un  $p \leq 0.05$ .

### 3.5. Consideraciones ético-legales

Este trabajo se desarrolló de acuerdo con el código de buenas prácticas científicas y en el marco jurídico compuesto por la siguiente normativa que adoptó el grupo investigador:

- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos con carácter personal y garantía de los derechos digitales.
- Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica.
- Ley 14/2011 de 1 de junio de la Ciencia Tecnología e investigación

Igualmente, se cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del área Oeste de Valladolid. Para este trabajo no fue necesaria la firma del consentimiento informado porque su base es la revisión de historias clínicas.



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Análisis descriptivo

En el estudio se incluyeron 167 pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, de los cuales 138 eran hombres (83%) (Figura 4), con una edad media al diagnóstico de 66,04 años  $\pm$  8,83 (Figura 5). Al diagnóstico, 141 pacientes presentaban de 1-3 nódulos (84,4%), 17 pacientes de 4-7 nódulos (10,2%) y 9 pacientes  $\geq$ 8 nódulos (5,4%) (Figura 6). La mediana (p50) del número de nódulos fue de 1,00.

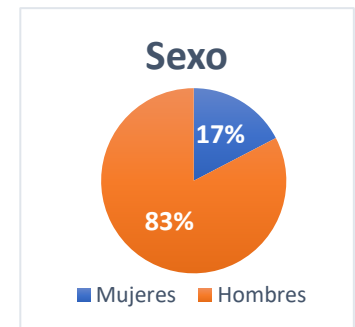


Figura 4. Distribución por sexos

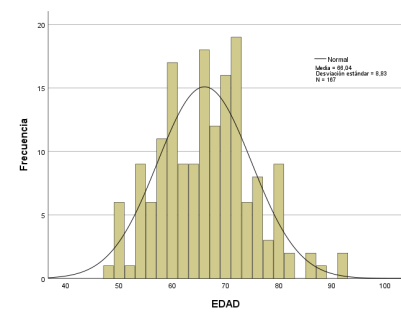


Figura 5. Edad media de los pacientes al diagnóstico

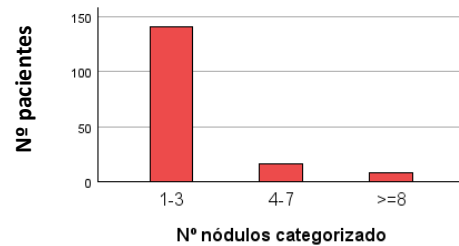
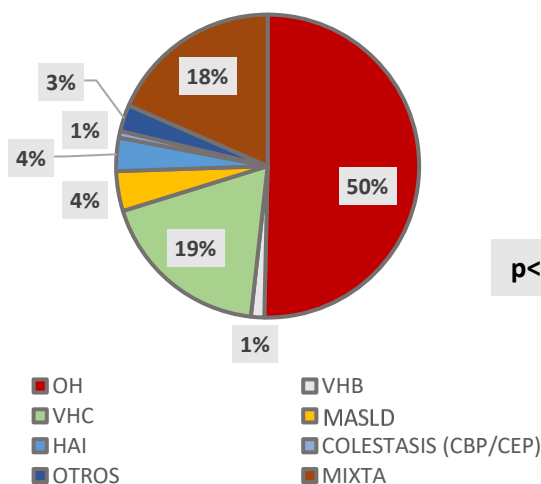


Figura 6. Número de pacientes en función del número de nódulos al diagnóstico

De los pacientes en el estudio, 141 presentaban cirrosis (84,43%). La etiología subyacente más observada en los cirróticos fue la alcohólica (50,35%). Por el contrario, en los no cirróticos la etiología subyacente más frecuente fue MASLD (38,6%). En las figuras 7 y 8 y tabla 7 [anexo] se muestra la distribución de la etiología de la hepatopatía. Con respecto a la etiología de la hepatopatía en el grupo de pacientes cirróticos versus el de no cirróticos se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

#### ETIOLOGÍA CIRROSIS



$p < 0,001$

#### ETIOLOGÍA HEPATOPATÍA EN NO CIRRÓTICOS

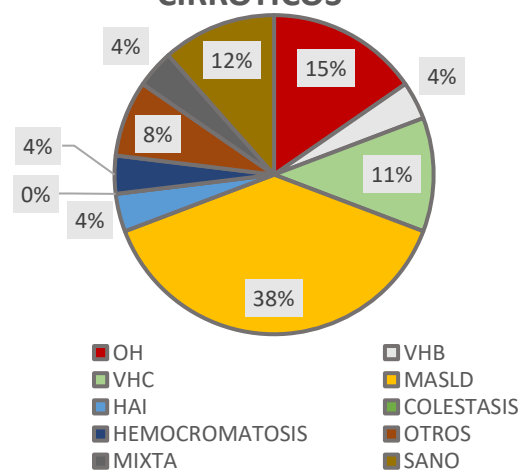


Figura 7. Representación en porcentaje de la etiología subyacente de la cirrosis.

Figura 8. Representación en porcentaje de la etiología de la hepatopatía en pacientes no cirróticos.

Los pacientes con un CHC sobre hígado cirrótico presentaron estadios al diagnóstico significativamente inferiores que aquellos en los que el CHC asentaba sobre un hígado no cirrótico ( $p < 0,002$ ) (Anexo, Tabla 8). La distribución según el estadio al diagnóstico de la clasificación BCLC puede observarse en la figura 9.

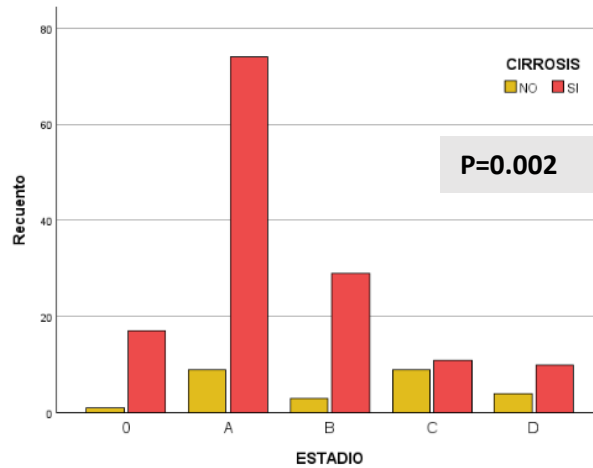


Figura 9. Estadío al diagnóstico según la clasificación BCLC en cirróticos y no cirróticos.

El tamaño tumoral medio fue de  $5,69 \text{ cm} \pm 4,25$ . En los pacientes cirróticos, el tamaño tumoral medio fue de  $5,09 \text{ cm} \pm 3,87$  frente a  $8,94 \text{ cm} \pm 4,75$  en los pacientes no cirróticos. Se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre el tamaño tumoral categorizado y la presencia de cirrosis ( $p < 0,001$ ) (Figura 10 y Tabla 9 [Anexo]).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,033$ ) con respecto al número de nódulos al diagnóstico y la presencia de cirrosis (Figura 11).

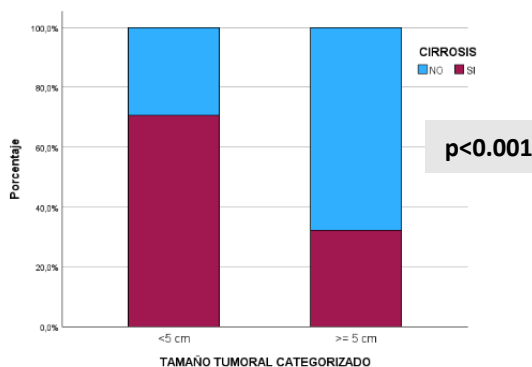


Figura 10. Distribución de la presencia o ausencia de cirrosis según el tamaño tumoral.

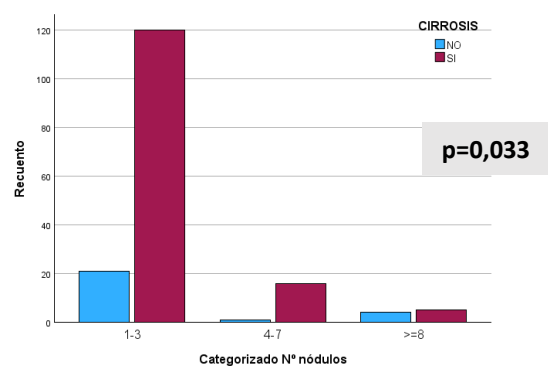


Figura 11. Distribución del número de pacientes según la presencia o ausencia de cirrosis y el número de nódulos de CHC.

La AFP estuvo elevada al diagnóstico en el 11,54% de los pacientes. Los pacientes que presentaron un valor de alfafetoproteína  $\geq 400 \text{ ng/mL}$ , tenían estadios al diagnóstico más avanzados ( $p < 0,042$ ) (Anexo, figura 27 y tabla 10), y mayor tamaño tumoral que aquellos con valor inferior ( $p < 0,001$ ) (Anexo, figura 28 y tabla 11).

El grado de disfunción hepática se valoró con el índice de Child-Pugh, 88 pacientes presentaban un estadio A (53%), 75 pacientes un estadio B (45%) y 4 pacientes un estadio C (2%) (Anexo, figura 29). Las descompensaciones de la hepatopatía presentadas por los pacientes a estudio se visualizan en la tabla 12 (ver Anexo).

La incidencia de nuevos diagnósticos de CHC por año y según el estadio al diagnóstico puede observarse en la tabla 1 y en la figura 12.

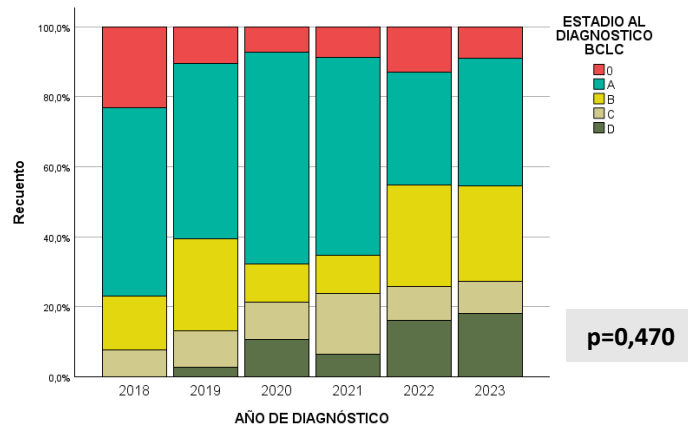


Figura 12. Distribución del porcentaje de pacientes según el estadio al diagnóstico por año.

	AÑO DE DIAGNÓSTICO	ESTADIO AL DIAGNÓSTICO					INCIDENCIA ANUAL
		0	A	B	C	D	
	2018	3	7	2	1	0	13
	2019	4	19	10	4	1	38
	2020	2	17	3	3	3	28
	2021	4	26	5	8	3	46
	2022	4	10	9	3	5	31
	2023	1	4	3	1	2	11
	<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>83</b>	<b>32</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>167</b>
	<b>Proporción</b>	<b>10,8%</b>	<b>49,7%</b>	<b>19,1%</b>	<b>12%</b>	<b>8,4%</b>	

Tabla 1. Distribución de nuevos diagnósticos por año y estadio al diagnóstico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el año de diagnóstico y la frecuencia de casos diagnosticados en cada estadio (p 0,470).

El 55,09% de los pacientes presentó una recurrencia de la enfermedad (92 pacientes). De ellos, el 44,57% (41 de los 92) requirió un tratamiento de segunda línea para la recurrencia por progresión de la enfermedad. 16 pacientes requirieron un tratamiento de tercera línea y en 7 pacientes fue necesario un tratamiento de cuarta línea.

La quimioembolización hepática fue el tratamiento empleado con mayor frecuencia en el HURH, tanto en el primer diagnóstico como en la primera recurrencia de la enfermedad (37,1% y 28,4% de los casos respectivamente). En la tabla 2 se muestran los tratamientos empleados al diagnóstico y en las sucesivas recurrencias.

	Primera línea	Recurrencia	Segunda recurrencia	Tercera recurrencia	Cuarta recurrencia
<b>Cirugía</b>	21 (12,6%)	0	4 (9,8%)	0	0
<b>Trasplante</b>	17(10,2%)	9 (9,8%)	0	0	0
<b>Radiofrecuencia</b>	28 (28%)	16(17,3%)	3 (7,3%)	1 (6,2%)	0
<b>Radio embolización (y90)</b>	2 (2,5%)	1 (1,1%)	0	0	0
<b>Quimioembolización</b>	62 (37,1%)	26(28,4%)	13(31,7%)	2 (12,5%)	0
<b>Sistémico</b>	13 (7,8%)	19(20,7%)	9 (22,0%)	5 (31,3%)	3 (42,9%)
Lenvatinib	4	3	1	1	
Sorafenib	7	10	4	2	
Atezolizumab-bevazizumab	2	5	1	1	2
Cabozantinib			1		
Durvalumab				1	1
Nivolumab		1	2		
<b>Paliativo</b>	22 (13,2%)	19(20,6%)	11(26,8%)	8 (50%)	4 (57,1%)
<b>Sin tratamiento</b>	2 (1,2%)	2(2,2%)	1 (2,4%)		
<b>TOTAL</b>	167	92	41	16	7

Tabla 2. Tratamientos recibidos por los pacientes tanto al diagnóstico como en las sucesivas recurrencias del CHC.

## 4.2 Análisis comparativo

Comparamos dos grupos de pacientes:

- Grupo prepandemia (2018-2020)
- Grupo postpandemia (2021-2023)

No hubo diferencias significativas en la edad media al diagnóstico entre los dos grupos (65,85 años ± 8,57 prepandemia frente a 66,22 años ± 9,09 postpandemia (p 0,395)) ni en la distribución por sexo (p 0,908) (Anexo, Tabla 13 y figura 30).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al número de nódulos al diagnóstico (p 0,070) (Tabla 14 [anexo] y figura 13), en la mediana del tamaño tumoral (3,8 cm prepandemia vs 4,5 cm postpandemia; p 0,218) ni en el estadio al diagnóstico (p 0,206) (Tabla 3, figura 14 y figura 31 [anexo]).

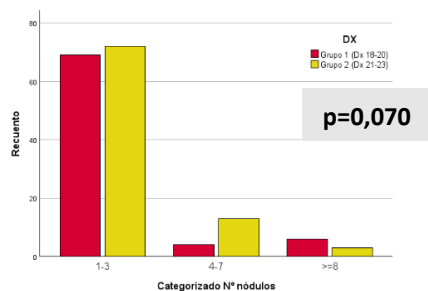


Figura 13. Número de nódulos al diagnóstico pre y postpandemia.

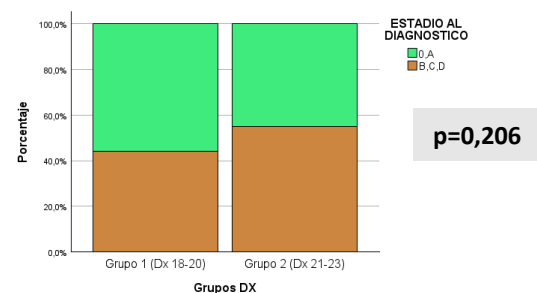


Figura 14. Porcentaje de casos diagnosticados en estadios inicial y avanzado pre y postpandemia.

	Prepandemia	Postpandemia	Total
<b>Estadio INICIAL (0 y A)</b>	52 (65,8%)	49 (55,7%)	101 (60,5%)
<b>Estadio AVANZADO (B, C y D)</b>	27 (34,2%)	39 (44,3%)	66 (39,5%)
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>88</b>	<b>167</b>

Tabla 3. Distribución de los pacientes según el estadio al diagnóstico por periodos diagnósticos.

Hubo un mayor porcentaje de tratamientos con cirugía y ablación en el periodo prepandemia frente a un mayor porcentaje de trasplantes, tratamientos sistémicos y paliativos en el postpandemia (p 0,006). (figura 15 y tabla 15 [ver anexo]).

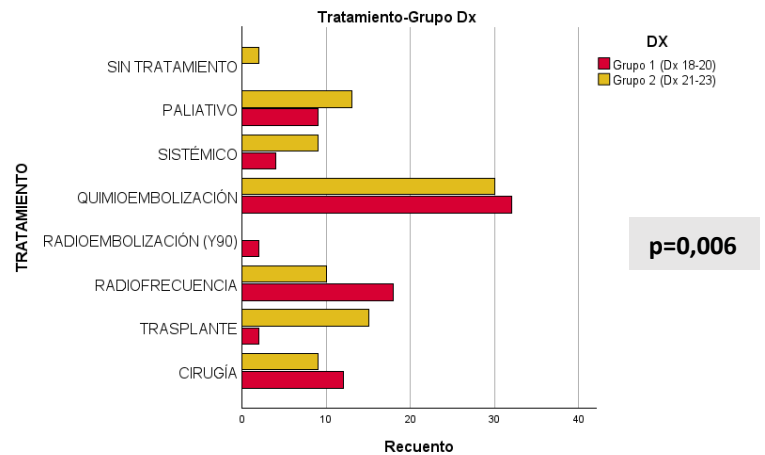


Figura 15. Número de tratamientos empleados en cada grupo según el periodo del diagnóstico.

La distribución del grado de disfunción hepática valorado con el índice de Child-Pugh tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p0,985) (Figura 32, ver anexo).

En relación con los valores analíticos estudiados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los parámetros de bilirrubina (p0,016) y el INR (p 0,001). En la tabla siguiente se muestran las medias y DE de cada parámetro y su nivel de significación (Tabla 4).

Valores analíticos al diagnóstico	Prepandemia (Dx 2018-2020)		Postpandemia (Dx 2021-2023)		Sig. (bilateral) p valor
	Media	DE	Media	DE	
Hb (g/dl)	13,16	2,33	13,17	2,32	0,495
Hematocrito (%)	39,43	6,76	38,63	7,42	0,540
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /uL)	6,09	2,48	5,81	2,44	0,245
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> )	154,48	90,83	137,24	85,69	0,126
Urea (mg/dL)	44,17	19,65	43,62	25,57	0,515
Creatinina (mg/dl)	0,96	0,34	0,97	0,47	0,688
Albumina (g/dL)	3,71	0,81	3,73	0,69	0,668
TAG (mg/dL)	102,77	73,46	103,10	46,24	0,218
Colesterol (mg/dL)	170,19	65,65	162,52	72,86	0,496
AST/GOT (U/L)	68,58	101,93	85,92	104,82	0,139
ALT/GPT (U/L)	57,52	104,33	58,94	75,73	0,130
GGT (U/L)	198,68	210,22	222,32	299,65	0,512
FA (U/L)	149,29	106,50	149,47	130,97	0,607
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	<b>1,37</b>	<b>1,46</b>	<b>1,58</b>	<b>1,11</b>	<b>0,016</b>
Glucosa (mg/dl)	121,10	48,65	118,49	35,50	0,734
<b>INR</b>	<b>1,17</b>	<b>0,19</b>	<b>1,25</b>	<b>0,24</b>	<b>0,001</b>
Alfafetoproteína (ng/ml)	202,12	670,58	2871,61	17643,37	0,142

Tabla 4. Media y desviación estándar de los valores analíticos en cada grupo.

No hubo diferencias en la supervivencia al año (81,0% vs 74,4% (p 0,313)) ni en la supervivencia a los dos años (62,0% vs 67,2% (p 0,529)). (Tablas 16 y 17 [anexo], figuras 16 y 17).

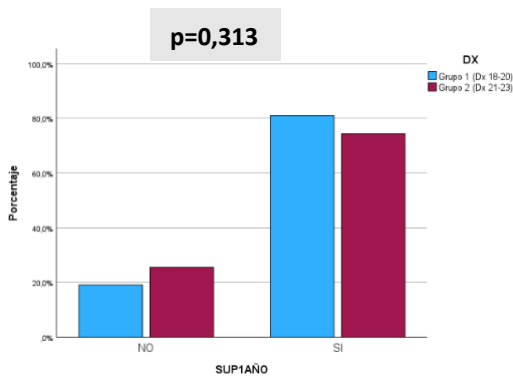


Figura 16. Porcentaje de supervivencia a un año del diagnóstico en los dos grupos

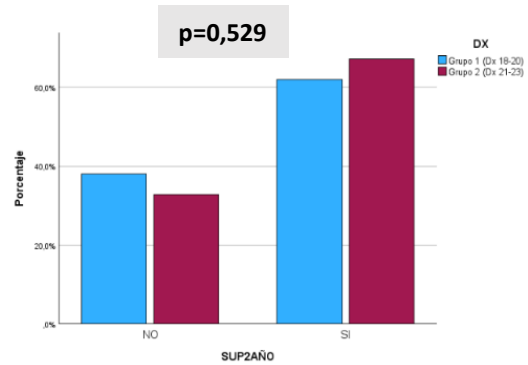


Figura 17. Porcentaje de supervivencia a dos años del diagnóstico en los dos grupos.

Tampoco hallamos diferencias significativas en el estadiaje de la recurrencia tumoral (p 0,472) (tabla 18 [ver anexo] y figura 18).

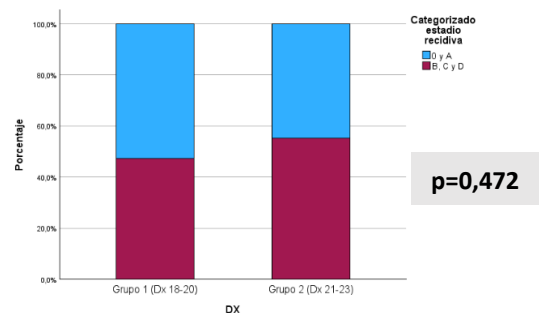


Figura 18. Estadio CHC de la recurrencia y distribución según grupo de diagnóstico.

## 4.2. Estudios de supervivencia

La distribución de la mediana de supervivencia en función del estadio al diagnóstico es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (tabla 19 [ver anexo] y figura 19). La mediana de supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes diagnosticados en estadios C y D con respecto a estadios precoces ( $p < 0,001$ ).

La mediana de supervivencia fue significativamente superior en aquellos que recibieron tratamientos curativos (A: radiofrecuencia, cirugía y trasplante) frente a no curativos (B: quimioembolización, radioembolización, sistémico, paliativo y sin tratamiento), 1101 días para el grupo A vs 482 días para el grupo B. ( $p < 0,001$ ) (Figura 20).

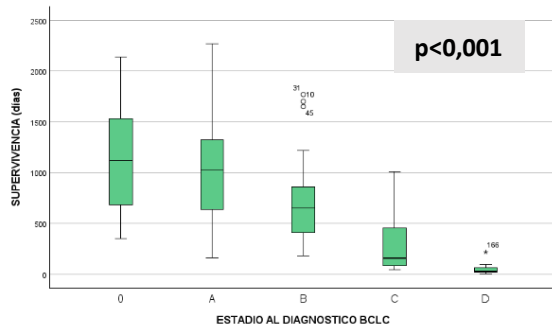


Figura 19. Diagrama de cajas de la supervivencia en días en cada estadio BCLC.

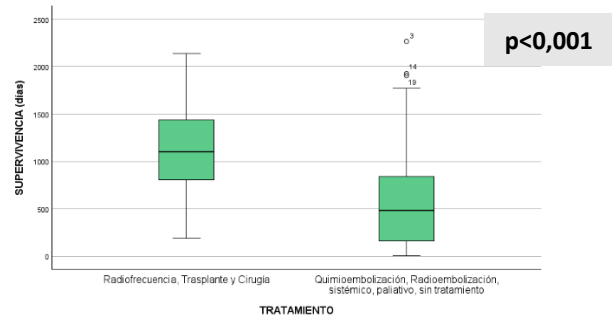


Figura 20. Diagrama de cajas de la supervivencia en días en función de la utilización de tratamientos potencialmente curativos o no.

La mediana de supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de CHC fue de 1133 días desde el diagnóstico (IC al 95% 847,26 a 1418,74) (Figura 21).

Hubo diferencias significativas en la supervivencia en función del estadio al diagnóstico tanto de manera individualizada ( $p < 0,001$ , Tabla 19 [anexo]) como en categorizado en estadio inicial [0 y A] frente a avanzado [B, C y D] (1041,76 días vs 451,20  $p < 0,001$ ). (Figuras 22 y 23 respectivamente).

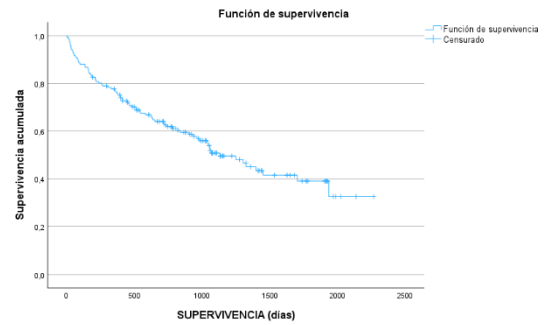


Figura 21. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes.

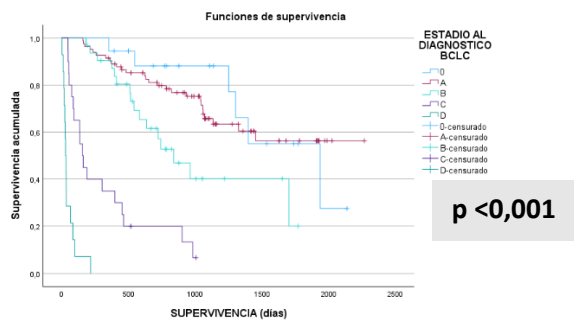


Figura 22. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia en función del estadio BCLC.

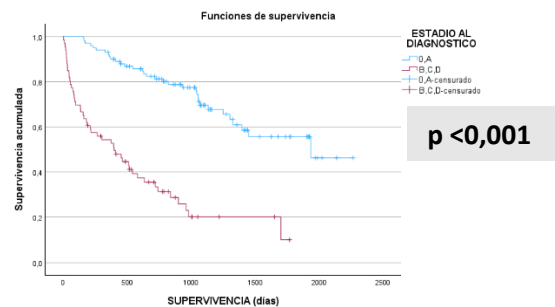
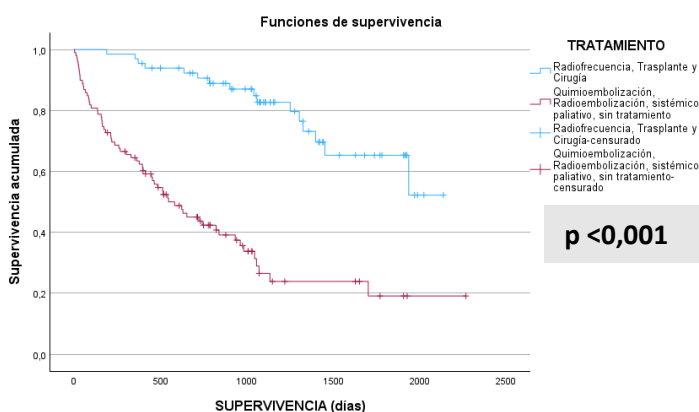
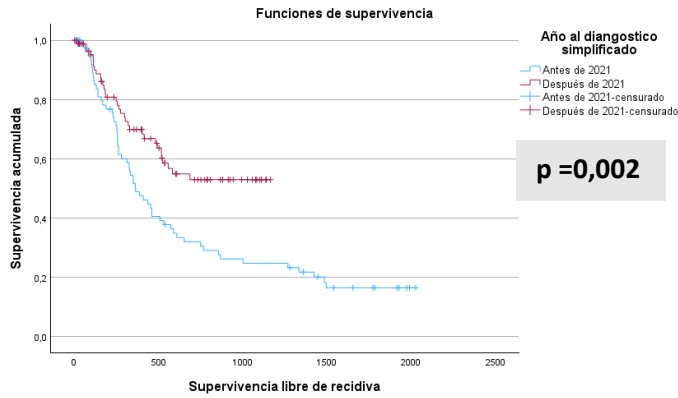


Figura 23. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia en función del estadio categorizado como inicial (0 y A) y avanzado (B, C y D).



También se observó una supervivencia significativamente mayor cuando se recibía un tratamiento curativo frente a otros tratamientos ( $p < 0,001$ ) (Figura 24).

Figura 24. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes en función del tratamiento recibido categorizado en curativo y no curativo.



La supervivencia libre de recidiva se demostró mayor para el grupo postpandemia, (760,44 días  $\pm$  53,12) frente al grupo prepandemia (703,25  $\pm$  81,29), (p 0,002). (Figura 25).

Figura 25. Curva Kaplan-Meier de la SLE en el periodo postpandemia (morado) y en el periodo prepandemia (azul)

Sin embargo, no hubo diferencias en la comparación entre grupos pre y postpandemia en la mediana de supervivencia (figura 26; p 0,743) ni categorizando en función del estadio al diagnóstico (p 0,186) (Anexo, Figuras 33 y 34) ni según el tratamiento recibido (p0,343) (Anexo, Figuras 35 y 36).

Función de supervivencia p=0,743

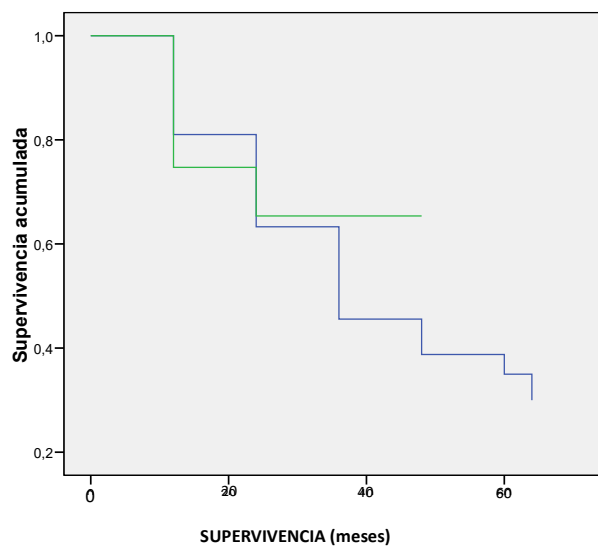


Figura 26. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia del grupo pre (azul) y postpandemia(verde).

## 5. DISCUSIÓN

El hepatocarcinoma es una neoplasia con una elevada mortalidad, que se desarrolla con frecuencia sobre un hígado cirrótico. De acuerdo con la SEOM, se espera un incremento de casos de CHC para el año 2024, esperándose hasta 6.856 nuevos diagnósticos. [25]

En nuestra serie, de los 167 pacientes incluidos, el 84,43% asentaban sobre una cirrosis, de acuerdo con la mayoría de los estudios en nuestro medio. De ahí que en las guías de práctica clínica tanto españolas, europeas y americanas, se recomienda realizar cribado de este tumor en aquellos pacientes diagnosticados de una cirrosis [5,7,11]. Se observaron diferencias entre la etiología de la hepatopatía en el grupo de los cirróticos y en el de los no cirróticos, presentando los primeros como etiología más prevalente la alcohólica y los segundos la enfermedad hepática grasa no alcohólica (ahora denominada enfermedad por esteatosis hepática asociada a disfunción



metabólica [MASLD]). Esto puede deberse al riesgo que tiene el síndrome metabólico de desarrollo de un carcinoma hepatocelular en un hígado no cirrótico, mostrando la MASH (disfunción metabólica asociada a esteatohepatitis) una incidencia de CHC que oscila entre el 0,25 al 7,6% [5]. Otro estudio de Tovo C.V et al. [26] afirma que hasta el 50% de los CHC relacionados con MASLD no presentaban evidencias clínicas ni histológicas de cirrosis. No obstante, en un metaanálisis reciente se demostró que el riesgo de desarrollo de CHC es mayor en los pacientes cirróticos (3,78 por cada 100 personas-año) que en los pacientes no cirróticos con MASLD (0,03 por cada 100 personas-año) [27]. En nuestra serie, los pacientes con CHC sin cirrosis y MASLD representan un 5,98% de los casos, en comparación con el 84,43% de los pacientes con cirrosis y CHC.

Los resultados obtenidos expusieron que los pacientes en los que el CHC asentaba sobre hígado cirrótico tenían tumores de menor tamaño y con un estadio al diagnóstico más precoz que en aquellos sin cirrosis. Estas diferencias probablemente se justifiquen por los estudios semestrales de cribado mediante ecografía a los que se encuentran sometidos los primeros. A pesar de la elevada prevalencia de MASLD en la población general no está recomendado un programa de screening universal de CHC debido a no ser coste-efectivo [5,26] y a que aún no disponemos de datos suficientes sobre su evolución y sobre las posibles técnicas de cribado para el diagnóstico precoz en estos casos. En la actualidad se están estudiando técnicas como la “biopsia líquida (basada en la identificación de microRNAs expresados por las células tumorales) o la metilación del gen RASSF1A (presente en el 90% de los CHC, con elevado VPN)” aunque siguen en proceso de investigación. [11]

En nuestro estudio, 101 pacientes (60,47%) fueron diagnosticados en estadios iniciales (0 y A), de los cuales 91 (90,1%) estaban siendo sometidos a screening semestral por la presencia de cirrosis. En los no cirróticos, el 61,5% fue diagnosticado en estadios avanzados (B, C y D) probablemente por la ausencia de controles semestrales de cribado con ecografía que permite detectar lesiones en fases precoces.

Se sabe hace tiempo que la alfafetoproteína (AFP) no es una buena técnica de cribado. En nuestro estudio, se encontraba alterado únicamente en un 11,54% de los casos. De los 95 pacientes con tumores en estadio precoz 0 y A únicamente 7 de ellos (7,4%) presentaban unos valores de alfafetoproteína anormales. Este dato concuerda con las referencias en la literatura, en las que se establece que en torno al 20% de tumores en estadios iniciales presentan valores alterados de AFP [2,11]. Puede por tanto considerarse la elevación  $\geq 400$  ng/ml un indicador de estadio avanzado de la enfermedad. Sin embargo, la elevación de los niveles de AFP se ha considerado un

factor pronóstico en caso de estar elevada tras tratamientos locorreccionales y quirúrgicos en estadios iniciales y asociar menor supervivencia en estadios avanzados con tratamiento sistémico [11]. En nuestra serie vimos que los pacientes que tenían una AFP superior a 400 ng/mL, tenían tumores de mayor tamaño tumoral y estadios más avanzados. Un consenso acerca de las guías clínicas de manejo del hepatocarcinoma establece que la elevación aislada de AFP con una ecografía abdominal normal no debería hacer sospechar de CHC como primera posibilidad diagnóstica [11].

Otro de los objetivos del estudio fue conocer si la pandemia por SARS-CoV2 afectó de algún modo al diagnóstico de los pacientes con CHC. Si bien en el estudio comparativo entre ambos grupos en los periodos pre y postpandemia no se encontraron diferencias significativas en el estadio tumoral, sí que hay una cierta tendencia a un mayor número de casos diagnosticados en estadios avanzados (B, C y D) en el periodo postpandemia. Este hecho puede ser debido al estrés que la pandemia supuso para el sistema sanitario, en el que se suspendieron las consultas prescindibles y se paralizaron temporalmente los programas de cribado. Asimismo, en nuestra serie, la mediana del tamaño tumoral presentó un mayor tamaño en el grupo postpandemia aunque no alcanzó la significación estadística (3,8 cm prepandemia vs 4,5 cm postpandemia). Hallazgos congruentes se han recogido en diversos estudios, como en un estudio de Geh et al. acerca del impacto de la pandemia en Reino Unido. En dicho estudio no se encontraron diferencias significativas en el estadio BCLC ni el tamaño tumoral, a pesar de que los tumores presentaban también, como en nuestra serie, un tamaño algo mayor en el periodo postpandemia [28].

Únicamente se encontraron diferencias en el estudio analítico comparativo en el periodo pre y postpandemia en dos parámetros: bilirrubina e INR. Dicho resultado podría corresponder a una tendencia a un diagnóstico en estadios más avanzados y con peor función hepática en el periodo postpandemia, aunque la diferencia no haya resultado estadísticamente significativa.

Cabría destacar que, respecto al estadiaje tumoral en los años 2019, 2020 y 2021 más del 60% de los casos fueron diagnosticados en estadios iniciales (60,5%, 67,9% y 65,2% respectivamente) a diferencia del año 2022 donde únicamente el 45,2% de los diagnósticos fueron en estadios 0 y A.

Si que se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los tratamientos pre y postpandemia, y llama la atención el aumento de casos tratados mediante trasplante en el periodo postpandemia. Estos resultados pueden deberse a que dentro del periodo prepandemia se ha incluido el año 2020, en el cual se paralizó



durante unos meses el programa de trasplante hepático debido a la pandemia SARS-CoV-2. Por el contrario, el número de pacientes tratados mediante resección hepática y radiofrecuencia es menor en el periodo postpandemia frente a un mayor número de pacientes con tratamiento sistémico y paliativo, resultados similares a los de un artículo que recoge los datos pre y postpandemia en Asia [29].

La mediana de supervivencia de los pacientes estudiados fue de 1133 días (IC al 95% de 847,26 a 1418,74). Igualmente, se observó una diferencia significativa en las medianas de supervivencia en función del estadio al diagnóstico según la BCLC, tanto en cada estadio por separado como agrupados en iniciales y avanzado. A su vez, la clasificación BCLC es uno de los principales condicionantes del tratamiento recibido. La supervivencia fue mayor al recibir tratamiento potencialmente curativo (ablación, cirugía o trasplante) frente a no curativo (TACE, sistémico o paliativo), lo que concuerda con el pronóstico de supervivencia estimada según la clasificación BCLC [5]. Estos resultados respaldan la importancia de realizar un diagnóstico precoz en una enfermedad con elevada mortalidad (48,5% de los pacientes de nuestra serie presentaban exitus a fecha final del estudio) para poder implantar una estrategia de tratamiento adecuada que pueda aumentar la supervivencia de los afectados por esta enfermedad.

No se observaron diferencias significativas en las curvas de Kaplan Meier entre los periodos pre y postpandemia con respecto a la supervivencia en función del estadio y del tratamiento recibido en ambos grupos, aunque hay limitaciones en este aspecto puesto que el grupo prepandemia tiene un periodo de seguimiento mayor que el postpandemia.

Finalmente, destacar que la supervivencia libre de recidiva fue significativamente menor en el grupo prepandemia (703,25 días vs 760,44 días), es decir que los pacientes tratados en el periodo postpandemia tienen una SLE mayor, independientemente del tratamiento aplicado. Es posible que la introducción en el año 2021 de nuevos fármacos para la terapia sistémica del CHC haya contribuido a esta mejora en la supervivencia libre de recidiva, pero necesitamos mayor seguimiento de los pacientes para valorarlo.

Este estudio presenta ciertas limitaciones tales como: ser un estudio retrospectivo, la diferencia en el periodo de seguimiento de ambos grupos de pacientes y tratarse de un estudio unicéntrico. Sin embargo, ni el estadio diagnóstico, la supervivencia ni el seguimiento de los pacientes se vieron significativamente afectados por el estrés al que fue sometido el sistema sanitario en la pandemia.

Este TFG ha sido presentado como comunicación oral en la XXXIII reunión anual de la Sociedad Castellano y Leonesa de Hepatología, celebrada en Ponferrada (Mayo 2024).

## 6. CONCLUSIONES

- El hepatocarcinoma asienta en más del 80 % de los pacientes sobre una cirrosis hepática, relacionada sobre todo con alcohol y VHC. Por lo tanto, es posible prevenir su aparición mediante la prevención de la cirrosis hepática. Sin embargo, en torno a un 20% de los CHC asientan sobre hígados no cirróticos, sobre todo relacionados con MAFLD.
- Los pacientes sometidos a controles semestrales de cribado por presentar cirrosis presentaron CHC en estadios más precoces y de menor tamaño que aquellos sobre hígado no cirrótico.
- La ecografía con US continúa siendo la técnica más efectiva para el cribado de CHC, quedando la determinación de alfafetoproteína relegada a un segundo plano y presentando sobre todo un valor pronóstico.
- Los valores elevados (>400 ng/ml) de alfafetoproteína se asocian a estadios más avanzados y a un mayor tamaño tumoral.
- Cuando se realiza el diagnóstico de CHC en estadios precoces y se aplican tratamientos curativos la supervivencia de los pacientes es significativamente superior.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia ni en el estadio al diagnóstico de CHC en los periodos pre y postpandemia, a excepción de un mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad en el periodo postpandemia.
- En la comparación entre grupos pre y postpandemia solo hubo diferencias en dos parámetros analíticos (INR y bilirrubina) y en los tratamientos empleados en ambos periodos.
- Sigue siendo necesario el desarrollo de nuevas técnicas de cribado coste-eficientes que permitan un diagnóstico precoz del CHC en pacientes no cirróticos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Rozman Borstnar C, Cardellach López F, Farreras Rozman. Medicina Interna. 19 edición. Barcelona: Elsevier; 2020.
2. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison's principles of internal medicine. 21st edition. New York: McGraw Hill; 2022.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021;
4. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:589-604.
5. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018;69:182-236.
6. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2018;391:1301-14.
7. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023;78:1922.
8. Frager SZ, Schwartz JM. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, screening, and assessment of hepatic reserve. *Curr Oncol* 2020;27:S138-43.
9. Massoud O, Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clinics in Liver Disease* 2018;22:201-11.
10. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The Association between Metabolic Syndrome and Hepatocellular carcinoma: Systemic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:10.1097/MCG.0b013e3182a030c4.
11. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Medicina Clínica (English Edition)* 2021;156:463.e1-463.e30.
12. López Medina, EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. Hepatitis víricas. *Asociación Española de Pediatría* 2023;219-43.
13. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013739.
14. Huang DQ, Singal AG, Kanwal F, Lampertico P, Buti M, Sirlin CB, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance — utilization, barriers and the impact of changing aetiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20:797-809.
15. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2016;3:41-53.
16. Iñarrairaegui M, Sangro B. Diagnóstico del hepatocarcinoma de pequeño tamaño. *Gastroenterología y Hepatología* 2007;30:498-505.



17. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-93.
18. Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system. *World J Gastroenterol* 2015;21:10327-35.
19. Koulouris A, Tsagkaris C, Spyrou V, Pappa E, Troullinou A, Nikolaou M. Hepatocellular Carcinoma: An Overview of the Changing Landscape of Treatment Options. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2021;8:387-401.
20. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, Maini MK, Mazzaferro V, Pinato DJ, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19:151-72.
21. The Synergistic Effect of Interventional Locoregional Treatments and Immunotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma - PMC [Internet]. [citado 2024 may 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10217839/>
22. Wong JSL, Kwok GGW, Tang V, Li BCW, Leung R, Chiu J, et al. Ipilimumab and nivolumab/pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma refractory to prior immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;9:e001945.
23. Santi L, Golinelli D, Tampieri A, Farina G, Greco M, Rosa S, et al. Non-COVID-19 patients in times of pandemic: Emergency department visits, hospitalizations and cause-specific mortality in Northern Italy. *PLoS One* 2021;16:e0248995.
24. Pujolar G, Oliver-Anglès A, Vargas I, Vázquez ML. Changes in Access to Health Services during the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022;19:1749.
25. REDECAN [Internet]. Red Española de Registros de Cáncer. [citado 2024 may 8]; Available from: <https://www.redecan.org>
26. Tovo CV, de Mattos AZ, Coral GP, Sartori GDP, Nogueira LV, Both GT, et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2023;29:343-56.
27. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20:283-292.e10.
28. Geh D, Watson R, Sen G, French JJ, Hammond J, Turner P, et al. COVID-19 and liver cancer: lost patients and larger tumours. *BMJ Open Gastroenterol* 2022;9:e000794.
29. Gandhi M, Ling WH, Chen CH, Lee JH, Kudo M, Chanwat R, et al. Impact of COVID-19 on Hepatocellular Carcinoma Management: A Multicountry and Region Study. *J Hepatocell Carcinoma* 2021;8:1159-67.
30. Campos-Varela I, Castells L. Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:439-46.
31. Cañibano Liqueste I, Marcos Carrasco N, Ruiz Núñez I, Ruiz Rodríguez J, Peñas I, Sánchez Antolín G. et al. Análisis del estadio al diagnóstico, tratamiento y evolución de los pacientes con hepatocarcinoma en los últimos 6 años en el Hospital Universitario Río Hortega y análisis del impacto de la pandemia por sars-CoV-2. XXXIII reunión de la Sociedad Castellano y Leonesa de Hepatología; 2024 Mayo 17; Ponferrada, España.

## 8. ANEXOS

Cribado si...	AASLD	EASL
<b>Cirrosis</b>	Screening en estados Child-Pugh A o B; en caso de estadio C únicamente si está a la espera de trasplante.	Screening en estados Child-Pugh A o B; en caso de estadio C únicamente si está a la espera de trasplante.
<b>Hepatitis B crónica sin cirrosis</b>	Screening en países endémicos (♂ > 40 años; ♀ > 50 años), africanos o con historia familiar de CHC, score PAGE-B ≥ 10.	Individuos con riesgo intermedio o alto de CHC (, score PAGE-B ≥ 10).
<b>Hepatitis C crónica sin cirrosis</b>	No recomendada.	Considerar los estadios F3 e individualizar
<b>NASH sin cirrosis</b>	No recomendada.	Considerar los estadios F3 e individualizar

Tabla 5. Pacientes considerados de alto riesgo para el desarrollo de CHC en los que está recomendado el cribado según las guías AASLD y EASL. Tabla adaptada de Huang et al [14].

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Tiempo de protrombina (s)	< 4	4-6	> 6
%	> 60	40-60	< 40
INR	1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascitis	Ausente	Moderada	Tensa
Encefalopatía	Ausente	Moderada (I-II)	Grave (III-IV)
En caso de cirrosis biliar primaria			
Bilirrubina (mg/dl)	< 4	4-10	> 10

Clase A: 5-6 puntos; clase B: 7-9 puntos; clase C: 10-15 puntos.  
INR: cociente internacional normalizado.

Tabla 6. Clasificación Child-Pugh. Tomada de Campos-Varela y Castels. [30]

		CIRROSIS		TOTAL
		SI	NO	
ETIOLOGÍA	OH	71 (50,4%)	4 (15,4%)	75 (44,9%)
	VHB	2 (1,4%)	1 (3,8%)	3 (1,8%)
	VHC	26 (18,4%)	3 (11,5%)	29 (17,4%)
	MASLD	6 (4,3%)	10 (38,6%)	16 (9,6%)
	HAI	5 (3,5%)	1 (3,8%)	6 (3,6%)
	COLESTASIS (CBP/CEP)	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,6%)
	HEMOCROMATOSIS	0 (0%)	1 (3,8%)	1 (0,6%)
	OTROS	4 (2,8%)	2 (7,8%)	6 (3,6%)
	MIXTA: NASH+VHB	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,6%)
	MIXTA: NASH+VHC+OH	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,6%)
	MIXTA: NASH+OH	6 (4,3%)	0 (0%)	6 (3,6%)
	MIXTA: OH+VHB	1 (0,7%)	1 (3,8%)	2 (1,2%)
	MIXTA: OH+VHC	17 (12,1%)	0 (0%)	17 (10,2%)
	SANO	0 (0%)	3 (11,5%)	3 (1,8%)
TOTAL		141 (84,43%)	26 (15,57%)	167

Tabla 7. Tabulación cruzada etiología del hepatocarcinoma y presencia de cirrosis

		CIRROSIS		TOTAL
		SI	NO	
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO	0	17 (12,1%)	1 (3,8%)	18
	A	74 (52,5%)	9 (34,6%)	83
	B	29 (20,6%)	3 (20,6%)	32
	C	11 (7,8%)	9 (34,6%)	20
	D	10 (7,1%)	4 (15,4%)	14
TOTAL		141	26	167

Tabla 8. Tabulación cruzada estadio al diagnóstico-cirrosis.

		CIRROSIS		TOTAL
		SI	NO	
TAMAÑO TUMORAL	<5 cm	92 (65,24%)	7 (26,92%)	99
	≥5 cm	49 (34,76%)	19 (73,08%)	68
TOTAL		141	26	167

Tabla 9. Tabulación cruzada tamaño al diagnóstico-cirrosis



### ESTADIO AL DIAGNÓSTICO BCLC

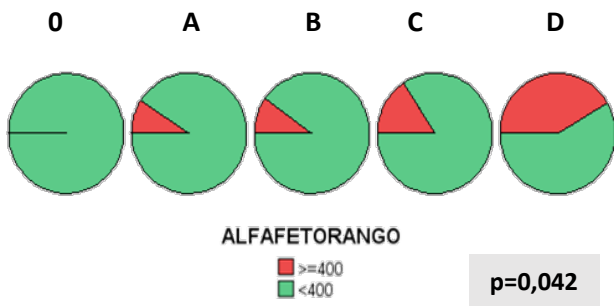


Figura 27. Porcentaje de niveles de AFP en función del estadio al diagnóstico.

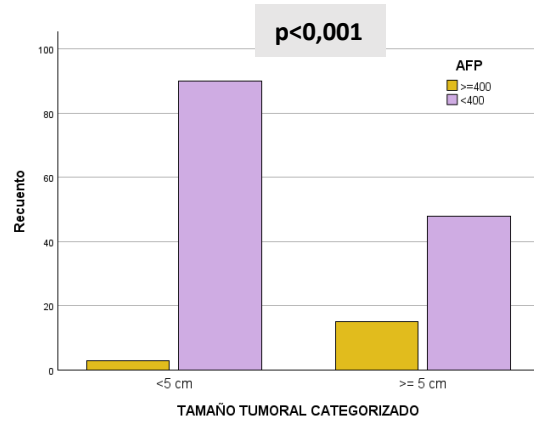


Figura 28. Número de casos en función del tamaño tumoral categorizado y valor de alfafetoproteína categorizado.

		ALFAFETOPROTEÍNA		TOTAL	P valor
		<400	≥400		
ESTADIO	0 y A	88 (63,8%)	7 (38,9%)	95	0,042
	B, C y D	50 (36,2%)	11 (61,1%)	61	
TOTAL		138	18	156	

Tabla 10. Tabulación cruzada valor alfafetoproteína – estadio al diagnóstico categorizado.

		ALFAFETOPROTEÍNA		TOTAL	P valor
		<400	≥400		
TAMAÑO TUMORAL	<5 cm	90 (65,2%)	3 (16,7%)	93	<0,001
	≥ 5 cm	48 (34,8%)	15 (83,3%)	63	
TOTAL		138	18	156	

Tabla 11. Tabulación cruzada valor alfafetoproteína – tamaño tumoral categorizado.

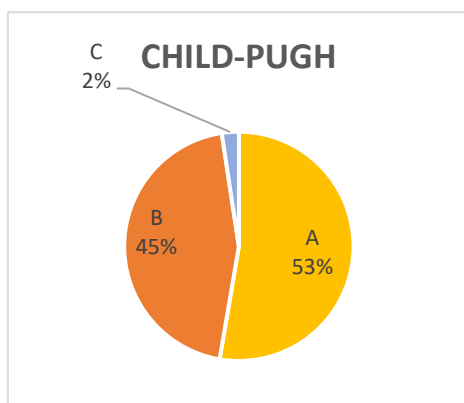


Figura 29. Distribución del grado Child Pugh de los pacientes.

	Hemorragia digestiva alta por varices esofágicas	Encefalopatía hepática	Ascitis
SI	17	23	50
NO	150	144	117

Tabla 12. Descompensaciones de la hepatopatía

	Prepandemia	Postpandemia	Total
Femenino	14 17,72%	15 17,04%	29
Masculino	65 82,28%	73 82,96%	138
Total	79 100%	88 100%	167

Tabla 13. Tabulación cruzada sexo-grupo diagnóstico.

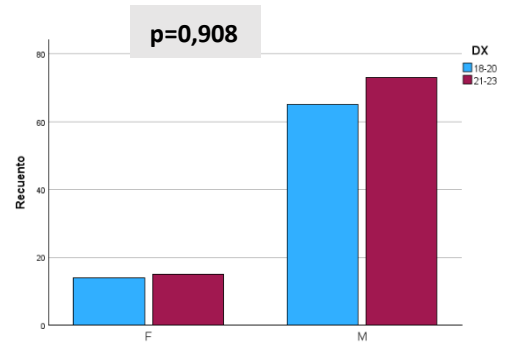


Figura 30. Distribución por sexo en los dos grupos.

	Prepandemia	Postpandemia	Total
1-3 nódulos	69 87,3%	72 81,8%	141
4-7 nódulos	4 5,1%	13 14,8%	17
≥8 nódulos	6 7,6%	3 3,4%	9
Total	79	88	167

Tabla 14. Tabulación cruzada número de nódulos-grupo diagnóstico

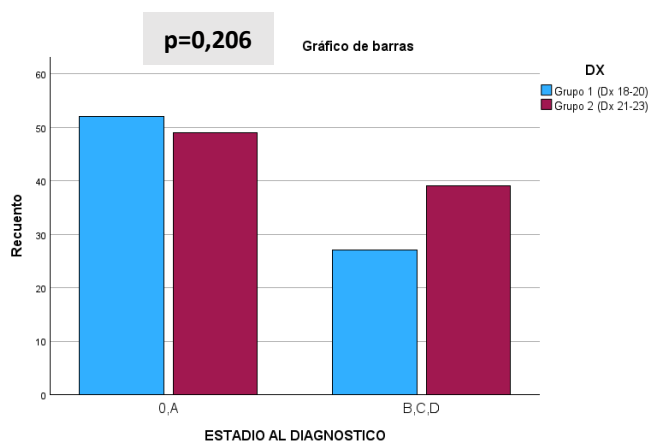


Figura 31. Número de casos diagnosticados en estadios inicial (0 y A) y avanzado (B, C y D) pre y postpandemia.

	Prepandemia	Postpandemia	Total
<b>Cirugía</b>	12 (15,2%)	9 (10,2%)	21 (12,6%)
<b>Trasplante</b>	2 (2,5%)	15 (17,0%)	17 (10,2%)
<b>Radiofrecuencia</b>	18 (22,8%)	10 (11,4%)	28 (16,8%)
<b>Radioembolización</b>	2 (2,5%)	0 (0%)	2 (1,2%)
<b>Quimioembolización</b>	32 (40,5%)	30 (34,1%)	62 (37,1%)
<b>Sistémico</b>	4 (5,1%)	9 (10,2%)	13 (7,8%)
<b>Paliativo</b>	9 (11,4%)	13 (14,8%)	22 (13,2%)
<b>Sin tratamiento</b>	0 (0%)	2 (2,3%)	2 (1,2%)
<b>Total</b>	79	88	167

Tabla 15. Frecuencia de tratamiento empleado en función del grupo pre y postpandemia.

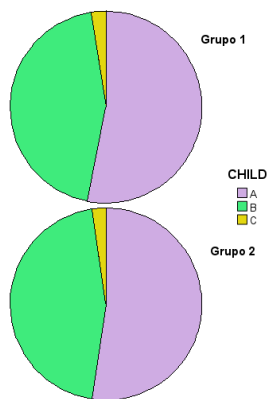


Figura 32. Porcentaje de casos con cada índice Child en cada grupo diagnóstico.

A 1 AÑO	Prepandemia	Postpandemia	Total	P valor
<b>SI</b>	64 81,0%	61 74,4%	125 (77,6%)	0,313
<b>NO</b>	15 19,0%	21 25,6%	36 (22,4%)	
<b>TOTAL</b>	79	82	161	

Tabla 16. Distribución de la supervivencia a un año tras el diagnóstico en los dos grupos.

A 2 AÑOS	Prepandemia	Postpandemia	Total	P valor
<b>SI</b>	49 62,0%	39 67,2%	88 (64,2%)	0,529
<b>NO</b>	30 38,0%	19 32,8%	49 (35,8%)	
<b>TOTAL</b>	79	82	137	

Tabla 17. Distribución de la supervivencia a dos años tras el diagnóstico en los dos grupos.

RECURRENCIA	Prepandemia	Postpandemia	Total	P valor
<b>Estadio INICIAL (0 y A)</b>	26 (44,1%)	12 (36,4%)	38 (41,3%)	0,472
<b>Estadio AVANZADO (B, C y D)</b>	33 (55,9%)	21 (63,6%)	54 (58,7%)	
<b>Total</b>	59	33	92	

Tabla 18. Tabulación cruzada estadio diagnosticado en la recurrencia y grupo diagnóstico.

		SUPERVIVENCIA		P VALOR
		Mediana (días)	Rango intercuartílico (días)	
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO	0	1121,50	935	P<0,001
	A	1020,00	696	
	B	652,50	457	
	C	158,50	383	
	D	29,50	51	

Tabla 19. Mediana de supervivencia y rango intercuartílico de los pacientes en cada estadio diagnóstico.

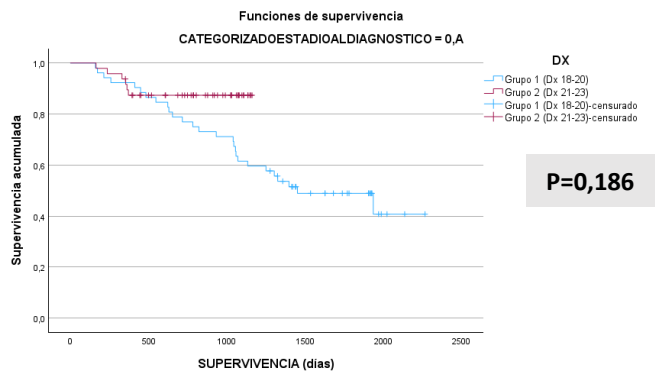


Figura 33. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia en grupo pre y postpandemia en el estadio 0 y A.

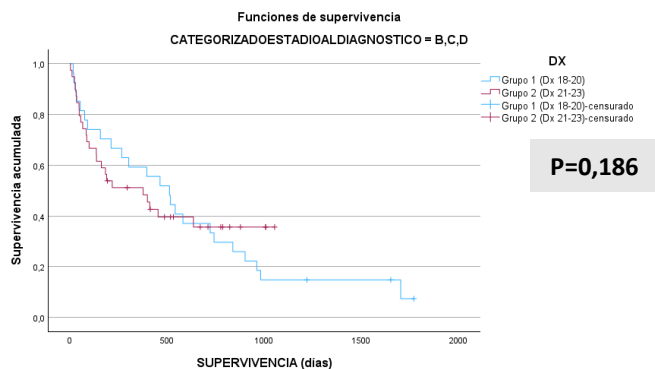


Figura 34. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia en grupo pre y postpandemia en el estadio B,C y D.

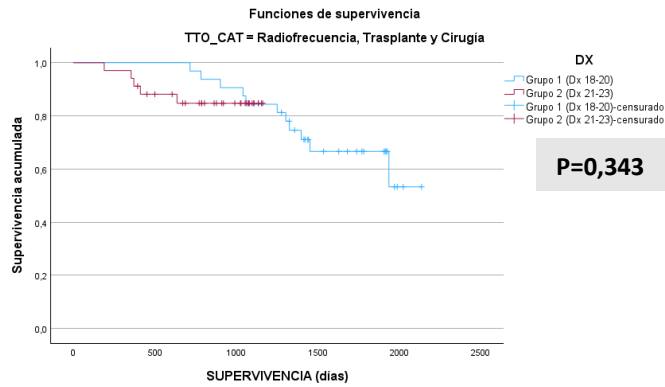


Figura 35. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia en grupo pre y postpandemia con tratamiento potencialmente curativo (cirugía, trasplante, ablación).

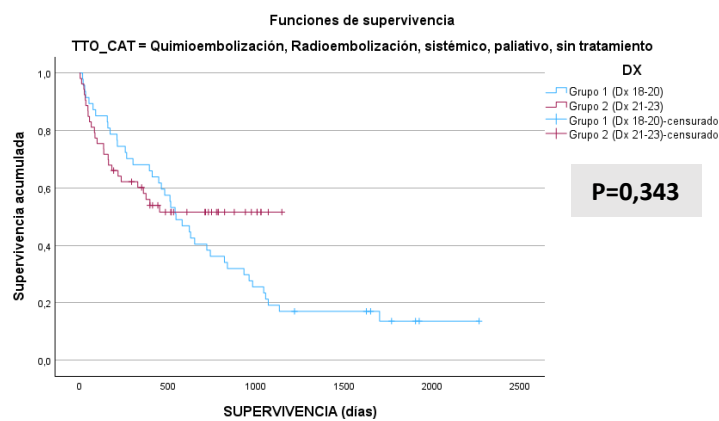


Figura 36. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia en grupo pre y postpandemia con tratamiento no curativo (quimioembolización, sistémico, paliativo)

## ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2

**Autora:** Isabel Cañibano Liqueste. **Tutores:** Rocío Aller de la Fuente y Gloria Sánchez Antolín. **Servicio de Aparato Digestivo. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.**

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular representa una carga significativa para la salud pública, constituyendo la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial.

En su etiología presenta una estrecha relación con la enfermedad hepática crónica (cirrosis). A pesar de los nuevos avances en inmunoterapia, en estadios avanzados presenta una elevada mortalidad, siendo necesario su diagnóstico precoz mediante programas de cribado con ultrasonidos.

La pandemia por SARS-CoV-2 ha supuesto un estrés en el sistema sanitario, habiendo podido condicionar desafíos adicionales en el manejo y la prevención del HCC.

### OBJETIVOS

- Conocer las características clínicas y de manejo terapéutico de los pacientes diagnosticados de CHC en el periodo 2018-2023.
- Conocer la etiología de la enfermedad hepática, el estado al diagnóstico, el tratamiento empleado y la supervivencia de los pacientes.
- Evaluar el impacto de la pandemia SARS-CoV2 en el estado al diagnóstico, manejo clínico y supervivencia de los pacientes diagnosticados de CHC en el Área Sanitaria Valladolid Oeste.
- Conocer la proporción de pacientes en los que el CHC ocurre sobre una cirrosis hepática o sobre hígado no cirrótico y comparar si hay diferencias entre ambos.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico.

Se incluyeron 167 pacientes con diagnóstico de HCC entre 2018-2023, de los que se analizaron variables clínicas, analíticas y terapéuticas.

Se estudiaron las características clínicas, estado al diagnóstico, tratamientos y supervivencia en:

- Análisis global de la serie
- Análisis en grupos prepandemia (2018-2020) y postpandemia (2021-2023).

Comprobación de normalidad

Prueba	P-valor
Test Kolmogorov-Smirnov	0,200

Diferencias estadísticas entre variables

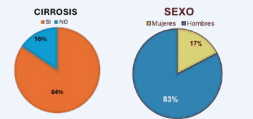
- Prueba de Chi-cuadrado con test exacto de Fisher
- Test de T de Student
- Test de U de Mann-Whitney
- Curvas de Kruskal-Wallis

Curvas de Kaplan-Meier (supervivencia)

### RESULTADOS

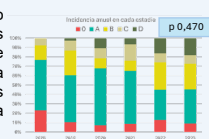
#### 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES:

De los 167 pacientes, 138 eran varones (83,6%), con una edad media de 66 años (RIQ 60-71). 141 pacientes presentaban cirrosis (84,43%). La mayoría de los pacientes presentaban  $\leq 3$  nódulos al diagnóstico (141; 84,43%).



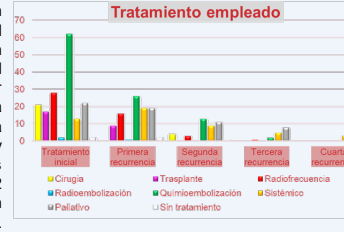
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO	AÑO DE DIAGNÓSTICO						TOTAL
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
O y A	10	23	19	30	14	5	101
B, C y D	3	15	9	16	17	6	66
INCIDENCIA ANUAL	13	38	28	46	31	11	167

**INCIDENCIA:** No hubo diferencias significativas entre el año de diagnóstico y la frecuencia de casos diagnosticados en cada estadio (p 0,470).

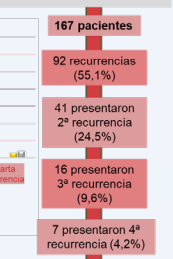


#### TRATAMIENTO:

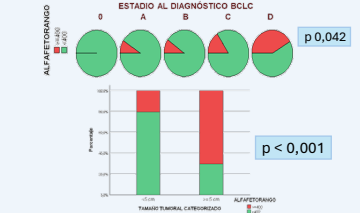
La quimioembolización hepática (TACE) fue el tratamiento empleado con mayor frecuencia en el HURH, tanto en el primer diagnóstico como en la primera recurrencia de la enfermedad (37,1% y 28,4% de los casos respectivamente). 92 pacientes presentaron una recurrencia (55,09%).



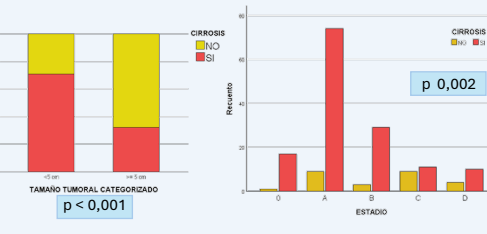
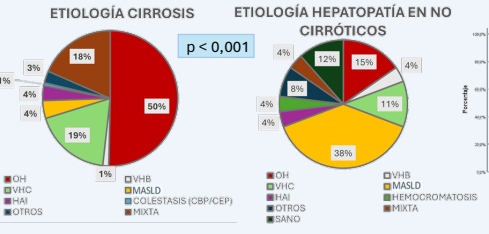
#### Historia de enfermedad



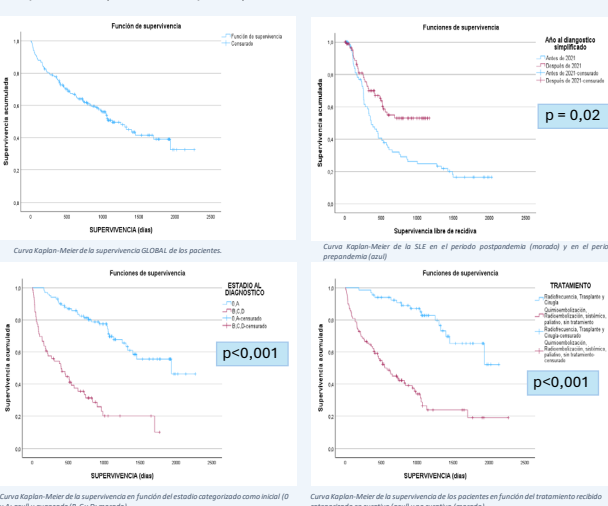
**2. VALOR DE ALFAFETOPROTEÍNA:** La AFP fue  $>400$  en el 11,54%. Los pacientes con AFP  $>400$  presentaban al diagnóstico estadios más avanzados (p 0,042) y mayor tamaño tumoral (p  $<0,001$ ).



**3. COMPARACIÓN CIRRÓTICOS Y NO CIRRÓTICOS:** En cirróticos, la etiología más frecuente de la cirrosis fue la enólica (50,35%), seguida por VHC (19%). En no cirróticos la etiología más frecuente fue la MASLD (38,6%). Hubo un mayor porcentaje diagnósticos precoces en pacientes cirróticos, de forma estadísticamente significativa (p 0,002). El tamaño tumoral medio fue significativamente superior en pacientes sin cirrosis que en cirróticos (p  $<0,001$ ).



**4. CURVAS DE SUPERVIVENCIA:** La mortalidad total fue del 48,5%. Hubo una mediana de supervivencia de 1133 días. La presencia de diagnóstico en estadios iniciales (O y A) y el recibir tratamientos curativos (trasplante, cirugía y ablación) se asoció a un mayor tiempo de supervivencia (p  $<0,001$ ). Se identificaron 92 recidivas en el estudio, objetivándose un tiempo libre de recurrencia menor en el grupo previo a la pandemia (703 vs 760, p 0,02).



**5. COMPARACIÓN PREPANDEMIA Y POSTPANDEMIA:** No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en edad, distribución por sexos, nº nódulos al diagnóstico, tamaño tumoral, distribución por estadios o en la supervivencia a dos años desde el diagnóstico. Hubo diferencias en dos parámetros analíticos estudiados (INR y bilirrubina; p = 0,016 y p = 0,001) y en los tratamientos empleados en cada periodo, produciéndose un mayor número de trasplantes y de tratamientos sistémicos en el periodo postpandemia frente a una mayor proporción de tratamientos con ablación y cirugía en el prepandemia (p = 0,006).

	Prepandemia (Ox 2018-2020)	Postpandemia (Ox 2021-2023)	Significancia (P-valor)
Edad	65.85 años $\pm$ 8.57 DE	66.22 años $\pm$ 5.09 DE	0.395
Sexo	65 ♂ 14 ♀	73 ♂ 15 ♀	0.908
Número nódulos categorizado	$\leq 3$ : 69 (87.3%) 4-7: 4 (5.1%) $\geq 8$ : 6 (7.6%)	72 (81.8%) 13 (14.8%) 3 (3.4%)	0.070
Tamaño tumoral	5.44 cm $\pm$ 4.3 DE	5.92 cm $\pm$ 4.2 DE	0.218
Estadio tumoral categorizado	O y A (inicial): 52 (65.8%) B, C y D (avanzado): 27 (34.2%)	49 (55.7%) 39 (44.3%)	0.206
Valores analíticos	INR: 1.17 $\pm$ 0.19 DE Bilirrubina (mg/dl): 1.37 $\pm$ 1.48 DE	1.25 $\pm$ 0.24 DE 1.58 $\pm$ 1.11 DE	0.016 0.001
Tratamiento	>1% RF y cirugía	>1% trasplante y sistémico	0.006
Supervivencia a 2 años	40 (62%)	39 (67.2%)	0.529

### CONCLUSIONES

- En nuestra serie, el CHC asienta en el 84,43% de los pacientes sobre una cirrosis hepática.
- Los pacientes con cirrosis presentaron CHC en estadios más precoces y de menor tamaño frente los pacientes con CHC no cirróticos.
- Los valores elevados ( $>400$ ) de AFP se asocian a estadios más avanzados y a un mayor tamaño tumoral.
- Cuando se realiza el diagnóstico de CHC en estadios precoces y se aplican tratamientos curativos la supervivencia de los pacientes es significativamente superior.
- El grupo de pacientes postpandemia presentó un mayor tiempo de supervivencia libre de recidiva.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia ni en el estado al diagnóstico de CHC en los periodos pre y postpandemia.
- En la comparación entre grupos pre y postpandemia solo hubo diferencias en dos parámetros analíticos (INR y bilirrubina) y en los tratamientos empleados en ambos periodos.

1. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 21st edition. New York: McGraw Hill; 2022.

2. Gallo PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raouf JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018;69:182-236.

3. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022;76:681-93.

4. Geh D, Watson R, San C, French JJ, Hammond J, Turner P, et al. COVID-19 and liver cancer: lost patients and larger tumors. BMJ Open Gastroenterol 2022;9:e000794.

5. Reig M, Forner A, Avila MA, Ayuso C, Minguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI and SETO. Medicina Clínica (English Edition) 2021;156:463-1-463-430.

6. Singal AG, Llovet JM, Yatchew M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2023;78:1922.

7. Cañibano Liqueste I, Marcos Carrasco N, Ruiz Núñez I, Ruiz Rodríguez J, Peñas I, Sánchez Antolín G, et al. Análisis del estado al diagnóstico, tratamiento y evolución de los pacientes con hepatocarcinoma en los últimos 6 años en el Hospital Universitario Río Hortega y análisis del impacto de la pandemia por sars-cov-2. XXXIII reunión de la Sociedad Castellana y Leonesa de Hepatología; 2024 Mayo 17; Ponferrada, España.

8. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. The Lancet 2018;391:1301-14.