



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Grado

Análisis desagregado por género en el carcinoma  
hepatocelular: diagnóstico, tratamiento y resultados

*Gender-disaggregated analysis in hepatocellular carcinoma: diagnosis,  
treatment and results*

Autora:

*Julia Parra Serrano*

Directores:

*Dra. Sara Lorente Pérez*

*Dra. María Hernández Ainsa*

*Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología  
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza  
Curso 2021-2022*



**Facultad de Medicina**  
Universidad Zaragoza

## ÍNDICE

<b>RESUMEN:</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Introducción:</b> .....	<b>6</b>
1.1. Epidemiología: .....	6
1.2. Etiología y factores de riesgo:.....	6
1.3. Patogénesis:.....	7
1.4. Clínica: .....	7
1.5. Cribado: .....	7
1.6. Diagnóstico: .....	8
1.7. Clasificación: .....	9
1.8. Tratamiento: .....	10
1.10. Diferencias de sexo conocidas hasta la fecha:.....	12
<b>2. Hipótesis y objetivos:</b> .....	<b>14</b>
<b>3. Material y métodos:</b> .....	<b>15</b>
3.1. Diseño del estudio:.....	15
3.2. Población a estudiar:.....	15
3.3. Recogida de datos y variables estudiadas:.....	15
3.4. Aspectos éticos: .....	16
3.5. Análisis estadístico .....	17
<b>4. Resultados:</b> .....	<b>18</b>
4.1. Características basales de los pacientes en el momento de diagnóstico del HCC:..	18
4.2. Características del hepatocarcinoma celular en el momento de su diagnóstico: ..	21
4.3. Tratamiento del hepatocarcinoma celular: .....	22
4.4. Supervivencia:.....	23
4.5. Causas de muerte en el HCC desagregadas por sexos: .....	24
<b>5. Discusión:</b> .....	<b>25</b>
<b>6. Conclusiones:</b> .....	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	<b>29</b>
<b>ANEXOS:</b> .....	<b>31</b>

**Lista de abreviaturas:**

AFP: Alfa-Fetoproteína

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CEICA: Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

EHGNA: Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica

EMA: Agencia Europea del Medicamento

FDA: Food and Drug Administration

HCC: Carcinoma Hepatocelular

HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

IMC: índice de masa corporal

INR: International Normalized Ratio

OH: Alcohol

OMS: Organización Mundial de la Salud

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

TACE: Quimioembolización Transarterial

TARE: Radioembolización Transarterial

TC: Tomografía Computarizada

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

WHO: World Health Organization

## RESUMEN:

**Objetivos:** Analizar las características del diagnóstico, tratamiento y supervivencia del carcinoma hepatocelular (HCC) en hombres y mujeres y descartar o confirmar posibles diferencias.

**Material y métodos:** estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se analizan las diferencias en una muestra obtenida de los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde 2001 hasta 2019. El programa estadístico utilizado es el R (versión 4.0.3).

**Resultados:** el tamaño de la muestra es  $n=388$  pacientes: 82,5% hombres y 17,5% mujeres. Se han encontrado diferencias significativas en la edad de presentación, apareciendo el tumor antes en hombres ( $62,0 \pm 11,1$  años) que en mujeres ( $66,7 \pm 13,1$  años) con una  $p=0,008$ . El consumo de tabaco es mayor en hombres ( $p=0,014$ ), no habiendo consumido nunca tabaco el 46,3% de los hombres respecto al 64,8% de las mujeres. Igualmente, el consumo de alcohol en dosis de riesgo es mayor en el sexo masculino (51,8%) respecto al femenino (20,3%), con una  $p<0,001$ . El orden de frecuencia de las etiologías principales del tumor, son similares en ambos sexos: la primera el VHC (43,31% de hombres y 55,23% de mujeres) y la segunda el alcohol (34,39% de hombres y 11,94% de mujeres). Sin embargo, el porcentaje que representa cada una en los dos grupos varía mucho, encontrando diferencias significativas ( $p<0,05$ ). También las etiologías no principales muestran diferencias significativas. El hepatocarcinoma se diagnostica más mediante el programa de screening en mujeres (65,2%) que en hombres (45,9%), con una  $p=0,007$ . Respecto al tratamiento, solo se han encontrado diferencias en los pacientes que reciben terapia ablativa (31,3% de las pacientes femeninas y 17,5% de los masculinos,  $p=0,017$ ). No se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia.

**Conclusiones:** existen diferencias entre hombres y mujeres. La enfermedad hepática de base es diferente, los hombres se diagnostican a edades más tempranas y las mujeres se diagnostican con mayor frecuencia a través del programa de cribado. Sin embargo, no hay diferencias en la estadificación del tumor en el momento del diagnóstico ni tampoco diferencias en la supervivencia.

**Palabras clave:** hepatocarcinoma, sexo, diagnóstico, tratamiento

## **ABSTRACT:**

**Aims:** to analyze the characteristics of the diagnosis, treatment and survival of hepatocellular carcinoma (HCC) in men and women and to rule out or confirm possible differences.

**Material and methods:** observational, retrospective, single-center study to analyze the differences in a sample obtained from patients diagnosed with hepatocellular carcinoma at the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa in Zaragoza, since 2001 until 2019. The statistical program used is R (version 4.0.3).

**Results:** the sample size is  $n=388$  patients: 82,5% men and 17,5% women. Significant differences were found in the age of presentation, with the tumor appearing earlier in men ( $62,0\pm 11,1$  years) than in women ( $66,7\pm 13,1$  years) with a  $p=0,008$ . Tobacco consumption was higher in men ( $p=0,014$ ), with 46,3% of the men never having consumed tobacco compared to 64,8% of the women. Similarly, alcohol consumption in risk dosages was higher in men (51,8%) than in women (20,3%), with a  $p<0,001$ . The order of frequency of the main etiologies of the tumor are similar in both sexes: the first is HCV (43,31% of men and 55,23% of women) and the second is alcohol (34,39% of men and 11,94% of women). However, the percentage represented by each in the two groups varied greatly, finding significant differences ( $p<0,05$ ). Non-major etiologies also showed significant differences. Hepatocarcinoma is diagnosed more by a screening program in women (65,2%) than in men (45,9%), with a  $p=0,007$ . Regarding treatment, differences were only found in patients receiving ablative therapy (31,3% of female patients and 17,5% of male patients,  $p=0,017$ ). No significant differences were found in survival.

**Conclusions:** there are differences between men and women. The underlying liver disease is different, men are diagnosed at earlier ages and women are diagnosed more frequently through the screening program. However, there are no differences in tumor staging at diagnosis and no differences in survival.

**Keywords:** hepatocarcinoma, gender, diagnosis, treatment

## 1. Introducción:

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el cáncer primario de hígado más frecuente. Se produce fundamentalmente en pacientes con enfermedad hepática crónica y ocupa el séptimo puesto en incidencia global de cáncer<sup>1</sup>. La letalidad de este tumor es elevada, ya que es el tercer cáncer que más mortalidad provoca a nivel mundial. Su incidencia es claramente superior en hombres que en mujeres con una relación 3-4:1, y su distribución geográfica muy desigual.

### 1.1. Epidemiología:

La incidencia del HCC es de 10,1 casos por cada 100.000 personas-año en el mundo. En pacientes cirróticos es del 1,5% anual, mientras que en pacientes infectados por el virus de la Hepatitis B (VHB) es el 0,2% anual. Se espera un aumento en los próximos años<sup>2</sup>.

La incidencia en Estados Unidos está aumentando (se ha triplicado en las últimas décadas) debido a la obesidad y al síndrome metabólico, pero también porque la epidemia del virus de la Hepatitis C (VHC) llegó más tarde. Esto es debido a que la incidencia del VHC (principal causa de HCC en países desarrollados, junto con el alcohol) sigue una distribución temporal. Así, mientras en Europa y Japón, al llegar esta antes, el pico de incidencia de VHC (y de HCC por esta causa) ya ha pasado, e incluso en algunos lugares está en retroceso, en EEUU la incidencia todavía está en aumento<sup>2</sup>. En España, la incidencia del HCC es actualmente 10-20 pacientes por cada 100000 habitantes/año, y está disminuyendo por la reducción de la infección del VHC<sup>2</sup>.

La distribución geográfica de la enfermedad es muy desigual, concentrándose el 85% de los casos en el sudeste asiático y en África subsahariana.

En los países desarrollados, el cáncer aparece en torno a los 60-70 años, mientras que en los países en vías de desarrollo su aparición es más temprana (sobre los 40-50 años). El pronóstico empeora con el IMC. La supervivencia media es de 6 meses, y en EEUU y Canadá es la única neoplasia cuya mortalidad está en aumento<sup>2</sup>.

### 1.2. Etiología y factores de riesgo:

El principal factor de riesgo para desarrollar este tumor es la cirrosis hepática, ya que ésta se encuentra en el 90% de los HCC diagnosticados.

En la gran mayoría de los HCC se puede encontrar la etiología de la enfermedad hepática subyacente<sup>2,3</sup>, predominando la infección crónica por el VHB, la infección crónica por el VHC, el consumo de alcohol y el síndrome metabólico.

Existen además factores de riesgo que potencian la aparición de HCC en los pacientes con enfermedad hepática crónica como son:

- Aflatoxina B1: producida por un tipo de *Aspergillus*, altera el oncogén p53
- Cloruro de vinilo
- Coinfección por VIH
- Enfermedades genéticas que afectan al hígado: hemocromatosis, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, glucogenosis tipo 1, deficiencia de alfa-1-antitripsina.

En países occidentales, la infección por VHC es la enfermedad que más frecuentemente se asocia al HCC, junto con el alcohol. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo (África subsahariana y Asia), es el VHB principal agente causal ya que tienen una alta prevalencia de esta infección, que se transmite principalmente de forma vertical. El riesgo de que el virus provoque una infección crónica es mayor, en torno al 90%, cuando se ha adquirido por la vía vertical, a diferencia del VHB adquirido en edad adulta (10%), y a mayor cronicidad, mayor riesgo de desarrollar HCC.

La hemocromatosis es la hepatopatía que con más potencial produce HCC (45%).

El riesgo de desarrollar HCC es proporcional al grado de cirrosis, y también varía según la raza (mayor en asiáticos) y en función de la etiología (aumenta si la cirrosis es debida al VHC<sup>2</sup>).

### **1.3. Patogénesis:**

El desarrollo del carcinoma hepatocelular está estrechamente ligado a la enfermedad hepática crónica, que produce un daño inflamatorio continuado, necrosis, regeneración hepatocitaria y fibrosis del tejido hepático. El HCC es el resultado de la suma de complejas alteraciones genéticas y epigenéticas, que originan una heterogeneidad molecular muy importante, sin que se haya llegado a encontrar relación entre la clasificación molecular y la progresión o recurrencia de la enfermedad.

En el hígado cirrótico, el HCC suele desarrollarse a partir de la transformación de un nódulo regenerativo. En la enfermedad hepática por el VHB esto puede no suceder, ya que este virus se trata de un microorganismo carcinogénico en sí mismo (se integra en el núcleo de los hepatocitos y favorece su mutación). Por ello, en muchas ocasiones la aparición del hepatocarcinoma precede a la cirrosis hepática<sup>2</sup>.

Tras la formación de las células malignas, comienza un proceso de angiogénesis potenciado por ellas mismas, para su propio crecimiento. Esta es una característica propia de la enfermedad, que hace posible su diagnóstico mediante técnicas de imagen, por un patrón vascular muy característico: hipercaptación de contraste en fase arterial con lavado precoz en fase venosa<sup>5</sup>.

La presentación del HCC varía mucho de un paciente a otro, pudiendo ser ésta como una lesión unifocal, multifocal o un infiltrado difuso. Tumores de menos de tres centímetros de diámetro, normalmente son bien diferenciados, están encapsulados y tienen poca capacidad metastásica. Al aumentar el tamaño, aumentan las probabilidades de diseminación a distancia<sup>4</sup>.

### **1.4. Clínica:**

Los síntomas del carcinoma hepatocelular, son aquellos producidos por la compresión y diseminación del tumor: dolor abdominal, masa en hipocondrio, ictericia, ascitis... lo que implica estadios avanzados de la enfermedad con posibilidad de tratamiento muy reducida y, por ello, mal pronóstico. Estas formas de presentación son, afortunadamente, poco frecuentes al diagnóstico hoy en día. Esto es debido a que la mayoría de HCC se detectan mediante el programa de cribado, lo que mejora mucho el pronóstico, ya que se diagnostican en estadios más precoces.

### **1.5. Cribado:**

En la actualidad, la ecografía es la técnica aceptada como método de cribado del HCC en pacientes con enfermedad hepática avanzada (independientemente de la etiología).

La ecografía tiene una sensibilidad del 60-80% (que varía con el tamaño de la lesión), y una especificidad del 90%, siendo capaz de detectar nódulos desde los 3 mm. Además, es una técnica barata, no invasiva e inocua, ya que no irradia al paciente. Por todas estas cualidades, se considera el método de elección, y la recomendación de las guías es realizar una ecografía a los pacientes candidatos cada seis meses. La ecografía cada 3 meses ha demostrado un aumento en la detección de nódulos, pero no ha influido en la mortalidad; la ecografía cada 12 meses ha demostrado ser menos efectiva en cuanto a supervivencia<sup>6-8</sup>.

A pesar de ello, esta técnica también tiene limitaciones: la ecografía es subjetiva y operador-dependiente, cambiando la sensibilidad y especificidad entre los distintos centros según la experiencia del operador. Además, la ecografía no distingue bien el HCC de otras lesiones, algunas de ellas benignas, como el hemangioma o el adenoma, aumentando la tasa de falsos

positivos, y, por ello, de intervenciones innecesarias y iatrogenia. Asimismo, la dificultad de la técnica aumenta en pacientes obesos, con esteatosis hepática o cirrosis muy avanzadas. Por último, cuanto menor sea el tamaño de la lesión, mayores son las probabilidades de no diagnosticarlo y obtener como resultado un falso negativo<sup>2</sup>.

La alfa-fetoproteína se ha usado como método de cribado durante un tiempo, al ser no invasiva, objetiva y reproducible; sin embargo, su sensibilidad y especificidad muy bajas han motivado que en la actualidad su uso ya no esté recomendado. Las guías actuales recomiendan utilizarla como método de seguimiento tumoral y factor pronóstico (mayores cifras de AFP al diagnóstico, suelen indicar mayor agresividad tumoral y/o mayor diseminación).

Otros marcadores tumorales (des-gamma carboxiprotrombina, proteína 73...) no han demostrado superar a la AFP<sup>9</sup>.

Un ensayo clínico randomizado en China incluyó a 18816 pacientes con infección por VHB, que fueron aleatorizados a dos grupos: a un grupo de pacientes se les realizó screening mediante ecografía y medición de la AFP cada 6 meses, mientras que al otro no. Este estudio demostró que los pacientes pertenecientes al grupo de cribado tuvieron una menor tasa de mortalidad (83,3 por cada 100.000) que el grupo no sometido a cribado (131,5 por cada 10000), reduciéndose ésta en un 37%. El estudio sin embargo mostró baja adherencia y sus resultados pueden ser cuestionables. A pesar de ello, actualmente no estaría permitido éticamente realizarlo en España, ya que el tratamiento depende del estadio de la enfermedad al diagnóstico, y retrasarlo por cualquier motivo no estaría justificado<sup>10</sup>.

## 1.6. Diagnóstico:

El diagnóstico del carcinoma hepatocelular puede ser difícil debido a las diferentes características y tamaños de los tumores en el momento de su presentación. En el *Anexo 1* se resume el algoritmo diagnóstico del HCC. Así, podemos distinguir entre nódulos menores y mayores a 1cm<sup>11</sup>.

- Nódulos <1cm: es muy difícil clasificarlos como HCC con las técnicas de imagen de hoy en día, y si se clasificaran como ello, aumentaría la tasa de falsos positivos, siendo el impacto final peor que si no se diagnostican de HCC; por ello, el manejo de estos nódulos es mediante una ecografía de control adelantada (3-4 meses)<sup>2,4</sup>.
- Nódulos >1cm: ante estos nódulos, en pacientes diagnosticados previamente de cirrosis, se debe realizar una prueba de imagen dinámica con contraste (RMN o TC) que mostrará el patrón típico de HCC: hipercaptación de contraste en fase arterial con lavado precoz en fase venosa. Esta técnica, en nódulos de entre 1 y 2 cm, tiene un VPP de casi 100%, y una sensibilidad del 71%, por lo que está mundialmente validada. El American College of Radiology ha desarrollado una clasificación (Liver Imaging Reporting and Data System) que estadifica el riesgo de un nódulo en 5 categorías. La distinción entre LI-RADS 4 y LI-RADS 5 no tiene valor clínico<sup>2,6,7</sup>. En el *Anexo 2* se puede consultar la clasificación LI-RADS con su implicación diagnóstica.

El uso de ecografía con contraste no debe utilizarse en el diagnóstico de HCC, ya que no permite hacer un diagnóstico diferencial entre este tumor y el colangiocarcinoma. Además, esta técnica no evita la necesidad posterior de realizar un TC o RMN con contraste para estadificar la enfermedad y decidir el tratamiento.

En pacientes no cirróticos, el diagnóstico debe establecerse mediante una biopsia que confirme anatomopatológicamente la enfermedad. También se deberá hacer el diagnóstico histológico en hígados cirróticos con imágenes no concluyentes en dos pruebas de radiológicas. Una biopsia negativa para HCC no descarta el diagnóstico, al ser la tasa de falsos negativos en torno al 30%.



Esta técnica alberga ciertos riesgos, siendo los más importantes la diseminación del tumor a través del trayecto de la aguja percutánea (3%) y el hemoperitoneo<sup>2</sup>.

Tras el diagnóstico de carcinoma hepatocelular es recomendable la realización de un TC torácico que descarte enfermedad metastática, clave para la decisión del tratamiento (su confirmación contraindicaría la resección del tumor o el trasplante hepático), así como los tratamientos loco-regionales<sup>2</sup>.

### 1.7. Clasificación:

Actualmente, existen numerosos sistemas de evaluación y clasificación del HCC: Cancer of the Liver Italian Program, TNM, Chinese University prognostic Index... siendo el más utilizado en la práctica clínica a nivel mundial el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Esta clasificación se publicó en 1999, se ha ido actualizando con los años y ha sido validada internacionalmente.

El sistema BCLC incluye variables asociadas al estadio tumoral, función hepática y presencia de síntomas y establece el pronóstico de acuerdo con cinco estadios que se vinculan a la indicación de tratamiento.

Estas variables incluyen<sup>2,12</sup>:

- Estado general del paciente: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status o ECOG-PS, presentando los pacientes con un PS de 0, 1 o 2 un buen estado general (asintomáticos o pauci-sintomáticos)
- Extensión tumoral: TNM
- Función hepática: gradiente de presión venosa hepática (normal <10mmHg), bilirrubina sérica y clasificación Child-Pugh. Todos los tratamientos (excepto el trasplante y el paliativo) requieren una función hepática conservada
- Comorbilidades

El BCLC clasifica el HCC en 5 grupos:

- **BCLC 0:** indica un estadio muy inicial, con un único nódulo de <2cm.
- **BCLC A:** también es un estadio inicial, con un único nódulo <5cm o hasta tres nódulos de máximo 3cm.

Tanto el BCLC 0 como el BCLC A cumplen los criterios de Milán. Son pacientes en estadios tempranos, asintomáticos y con una función hepática preservada, por lo que se pueden beneficiar de tratamientos curativos: ablación, resección y trasplante hepático.

- **BCLC B:** engloba a los pacientes en estadio intermedio, es decir, que no tienen síntomas, pero cuya enfermedad excede los criterios de Milán (tumores mayores a 3cm, multinodulares o difusos) sin afectación vascular ni extrahepática. La función hepática de estos pacientes está preservada, siendo candidatos para la quimioembolización.
- **BCLC C:** pacientes cuyo carcinoma invade la vena porta y/o tiene metástasis ganglionares o a distancia. Estos suelen tener pocos síntomas (ECOG-PS 1 o 2). Este grupo será el que se beneficie del tratamiento sistémico.
- **BCLC D:** es el estadio terminal de la enfermedad, independiente de la carga tumoral, definiéndose por una deficiente función hepática y/o marcada sintomatología (ECOG>2). El pronóstico de estos pacientes es malo, y el tratamiento se basará en paliar los síntomas.

En el *Anexo 3* se resume la clasificación BCLC, el tratamiento y la supervivencia en cada estadio.

Actualmente, la mayoría de los pacientes se diagnostican en el estadio B, siendo los tratamientos con intención curativa únicamente posibles en los estadios 0 y A.

## 1.8. Tratamiento:

El HCC es una enfermedad muy compleja, ya que los pacientes acostumbran a tener múltiples comorbilidades y las opciones de tratamiento son múltiples. Por ello, se requiere un equipo multidisciplinar (formado por hepatólogos, cirujanos, radiólogos, anatomopatólogos y oncólogos) para decidir el mejor tratamiento de estos pacientes<sup>12</sup>.

El objetivo principal del tratamiento es mejorar la supervivencia, preservando la mejor calidad de vida posible.

La mayoría de las opciones terapéuticas sólo han sido analizadas en estudios de cohortes, con escasos ensayos clínicos, casi siempre en pacientes con enfermedad avanzada.

Podemos dividir los tratamientos en función de su efecto sobre la enfermedad:

1. Tratamientos que han demostrado aumentar la supervivencia: resección, trasplante, ablación, TACE y tratamiento sistémico, en el que se incluyen fármacos inhibidores de la tirosín-kinasa (sorafenib, regorafenib, lenvatinib, cabozantinib..), atezolizumab, un inhibidor de PD-L1 y bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra VEGF.
2. Tratamientos que han demostrado disminuir la actividad del tumor, sin alargar la supervivencia: radioterapia externa y TARE.
3. Fármacos que no han demostrado prolongar la supervivencia y que se asocian a toxicidad importante, y por tanto no son una opción en el tratamiento HCC: quimioterapia sistémica, tamoxifeno, octeótrido y antiandrógenos.

Hay otros tratamientos que se encuentran actualmente en fases diversas de ensayos clínicos<sup>2</sup>.

El tratamiento de elección es el quirúrgico (resección y trasplante), a pesar de que el 75% de los pacientes diagnosticados de HCC no sean candidatos a éste (por condiciones intrínsecas al paciente o por el estadio de la enfermedad).

A continuación, se explican más detalladamente las diferentes posibilidades terapéuticas<sup>2,4,11,12</sup>:

- Resección quirúrgica: es el tratamiento de elección en pacientes con buena función hepática, pero está contraindicado si el enfermo ha presentado descompensaciones hepáticas previas. Solo un 5-10% de los pacientes con hepatocarcinoma celular serán candidatos a este tratamiento. La supervivencia tras la resección en pacientes sin hipertensión portal clínicamente significativa y con rangos de bilirrubina en la normalidad es del 70%, mientras que, si ambos parámetros están alterados, disminuye a menos del 50%.

Los tumores sometidos a la resección quirúrgica suelen ser únicos (no hay un tamaño estipulado máximo). La multifocalidad no es una contraindicación, pero se asocia a mayor tasa de recurrencia y el remanente hepático necesario que debe quedar tras la cirugía está limitado por la difusión de los nódulos. Estos pacientes se verán más beneficiados con otros tratamientos (trasplante, ablación o TACE).

En Europa, los criterios que debe cumplir un paciente para que se le practique una resección deben ser los siguientes<sup>4</sup>:

- Ausencia de metástasis
- Child A o B
- Ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa
- Plaquetas >100.000
- Remanente hepático estimado por volumetría en TAC superior al 50% en hígado cirrótico
- MELD <11
- ECOG-PS 0-1

La recurrencia de los tumores tras la cirugía es alta, del 70% a los 5 años (por diseminación del tumor primario no totalmente resecado o por la aparición de nuevos tumores en un hígado predispuesto), y depende del tamaño y diferenciación del tumor, además de la presencia o no de invasión microvascular<sup>2</sup>.

Actualmente no hay tratamientos adyuvantes que mejoren estas cifras.

- Trasplante hepático: es el mejor tratamiento posible, ya que trata el tumor y la cirrosis, y evita la persistencia de tumores microsátélites intrahepáticos al sustituir el hígado afecto. Por ello, es la mejor terapia en pacientes con mala función hepática. El principal criterio para la realización de este tratamiento es la supervivencia del paciente y el cumplimiento de los criterios de Milán, independientemente de la enfermedad hepática. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los criterios de Milán no tienen tanta importancia en el pronóstico del trasplante hepático como se postulaba hasta ahora, y se están expandiendo las indicaciones para este tratamiento<sup>2</sup>. La supervivencia tras el trasplante es >70% a los 5 años, con una tasa de recurrencias de <10-15%, por lo que, en tumores que exceden discretamente los criterios de Milán por tamaño o multinodularidad (criterios *up to seven*), se puede intentar llevar a cabo una reducción del tamaño del tumor para que cumpla estos criterios y pueda verse beneficiado de este tratamiento (procedimiento de downstaging)<sup>11</sup>.

La principal limitación del trasplante viene dada por la escasez de donantes, con listas de espera largas, que pueden facilitar la progresión del tumor, estando contraindicado el tratamiento cuando llega el momento de la intervención quirúrgica. Por ello, se han propuesto tratamientos locorregionales puente hasta el trasplante (como la quimioembolización transarterial) cuando la estimación de la lista de espera sea mayor a 6 meses, sin clara evidencia científica hasta el momento.

Para la inclusión en la lista de espera de trasplante, actualmente se tiene en cuenta el índice MELD, ecuación que utiliza la bilirrubina, el INR y la creatinina para establecer el riesgo de fallecer los próximos 90 días. Dado que muchos pacientes con hepatocarcinoma tienen buena función hepática y por tanto una puntuación de MELD baja, en muchas unidades se suelen otorgar a estos pacientes puntos adicionales de MELD para facilitar su acceso al trasplante. Sin embargo, su supervivencia post-trasplante es menor que en otras etiologías, siendo el uso del índice MELD controvertido<sup>2,13</sup>.

El trasplante de donante vivo es posible, pero existe una elevada morbilidad para el donante, por lo que solo representan el 5% de los trasplantes hepáticos<sup>2</sup>.

- Ablación percutánea mediante radiofrecuencia: consiste en la necrosis del tumor mediada por temperatura (radiofrecuencia, microondas, láser o crioablación) o la inyección de agentes químicos (etanol...) guiada por ecografía. En tumores menores de 2 cm, sus resultados son similares a la resección quirúrgica y al trasplante, por lo que está indicada en pacientes en estadio 0 o A (curables) a los que no se les puede practicar cirugía (comorbilidades, alto riesgo quirúrgico...), e incluso en tumores cuyo tamaño es inferior a 2 cm podría tratarse del tratamiento de primera línea (tras el trasplante hepático). La elección sobre el tipo de ablación depende del tamaño del tumor (principalmente menores de 2 cm) y de su localización (no deben estar cerca de estructuras biliares ni vasculares importantes)<sup>12</sup>.
- Quimioembolización (TACE): consiste en la inyección selectiva en la vascularización arterial del tumor de un agente quimioterápico (como la adriamicina) y su posterior embolización, con efecto isquémico. Si se hace una correcta selección del paciente candidato, la supervivencia mediana supera los 30-40 meses<sup>14</sup>. Los pacientes óptimos para este tratamiento son aquellos asintomáticos, con una función hepática compensada y un tumor que no cumple los criterios de resección, sin invasión portal ni enfermedad extrahepática. Contraindicaciones de este tratamiento son la presencia de trombosis portal, el flujo portal hepatógeno, las fístulas

arteriovenosas intrahepáticas, las descompensaciones cirróticas, obstrucción biliar, tumores mayores de 10cm y cirrosis con Child-Pugh  $\geq 8$ B. También contraindica esta terapia la insuficiencia renal (moderada o grave, con filtrado glomerular  $< 30$  mL/min), ya que en este procedimiento se utilizan contrastes intravenosos.

En ocasiones, se necesita más de una sesión de quimioembolización, ya que el tumor puede revascularizarse y crecer.

La combinación de este tratamiento con terapias sistémicas no ha demostrado beneficio<sup>2</sup>.

- Radioembolización (TARE): inyección selectiva de itrio-90. Ese es un posible tratamiento para pacientes con enfermedad avanzada con invasión portal (BCLC B y C). Respecto a su utilidad en el tratamiento del HCC, se han obtenido resultados contradictorios en diferentes estudios: ha demostrado no inferioridad respecto al tratamiento sistémico en estudios de cohortes, sin embargo en ensayos clínicos se ha probado la inferioridad de este tratamiento respecto al sorafenib<sup>2</sup>. Esta terapia tiene un coste elevado y no está disponible en todos los centros, por lo que no es frecuente su utilización.
- Terapia sistémica: en la actualidad, hay diferentes tratamientos sistémicos que han demostrado beneficio en términos de supervivencia, tanto en primera línea (sorafenib y lenvatinib frente a placebo y recientemente la combinación de atezolizumab con bevacizumab frente a sorafenib) como en segunda línea (regorafenib, cabozantinib y ramucirumab), habiendo sido estos fármacos aprobados por la agencia europea del medicamento (EMA) y por la Food and Drug Administration (FDA). Además, la inmunoterapia se evaluó tanto en primera línea (nivolumab y la combinación atezolizumab y bevacizumab vs. Sorafenib) como segunda línea (nivolumab en fase II y pembrolizumab vs. Placebo)<sup>15</sup>. Hasta la fecha, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al beneficio del tratamiento sistémico en las diferentes etiologías de HCC (1). El tratamiento sistémico está indicado en pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A) y estadio avanzado (BCLC C). también es una posibilidad en pacientes BCLC B no candidatos a terapias locorregionales (quimio o radioembolización) o que progresen a pesar de los mismos.

La decisión de considerar una opción de tratamiento frente a la otra debería estar basada en los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos clínicos y en el perfil de los pacientes. La elección de un determinado tratamiento en primera/segunda línea debe considerar no solo la función hepática, estado general y carga tumoral de los pacientes, sino las comorbilidades que podrían condicionar un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos. Por este motivo, se recomienda contemplar el perfil de efectos adversos e impacto de cada tratamiento según el patrón de progresión en la elección de los tratamientos de segunda/tercera línea<sup>2,15</sup>.

## 1.9. Prevención:

La prevención del carcinoma hepatocelular se basa en evitar los factores de riesgo, y tratar las infecciones por VHC y VHB de manera temprana. Se ha demostrado que, una vez establecida la cirrosis por el VHC, no disminuye el riesgo de cáncer un tratamiento antiviral correcto, a diferencia de si se trata antes de que aparezca la enfermedad cónica.

En Taiwán, la incidencia del HCC tras la vacunación del VHB se redujo de 0,92 casos por cada 100000 habitantes, a 0,23<sup>16</sup>.

## 1.10. Diferencias de sexo conocidas hasta la fecha:

De acuerdo con las cifras oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 se diagnosticaron en el mundo 905677 casos nuevos de carcinoma hepatocelular, de los cuales

632320 casos fueron diagnosticados en hombres y 273375 en mujeres. Esto implica que el 69,81% de los pacientes eran hombres y el 30,18% mujeres<sup>1</sup>.

Actualmente cada vez son más frecuentes los estudios que investigan, desde una perspectiva de género/sexo, las diferentes formas de presentación, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de diversas enfermedades en todas las especialidades de la medicina. En muchos de ellos se han encontrado diferencias significativas, por lo que está cambiando el panorama actual de la salud y la investigación.

Respecto a las enfermedades hepáticas, existen estudios que han encontrado diferencias importantes entre hombres y mujeres.

Un estudio reciente (mayo de 2018), demostró que las mujeres con NASH tienen mayor riesgo de fallecer durante la lista de espera a trasplante hepático, y tienen menos probabilidades de trasplantarse respecto a los hombres con la misma enfermedad<sup>17</sup>.

Otro estudio, más antiguo (2010) ya había demostrado que las mujeres, al tener valores basales de creatinina más bajos que los hombres con la misma función renal, tienen un resultado en el índice MELD inferior, y por tanto disminuye su prioridad en la lista de trasplante, empeorando su pronóstico<sup>18</sup>.

También se han estudiado las diferentes etiologías por sexos, obteniendo como resultados que las mujeres tienen una frecuencia mucho mayor (23% respecto al 12% de los hombres) de HCC por NASH y que este tumor se presenta en las mujeres sin cirrosis en mayor proporción que en los hombres. La presentación del tumor en mujeres es en estadios menos avanzados, con mayor proporción de pacientes que cumplen los criterios de Milán y mayor supervivencia global que los hombres<sup>19</sup>.

Con respecto a la supervivencia de los pacientes en función del sexo, un estudio encontró que la mediana de supervivencia de las mujeres era significativamente mayor que la de los hombres. Sin embargo, cuando se realizó el análisis multivariante, el sexo no demostró ser un factor pronóstico independiente asociado con la supervivencia. Por ello, se concluyó que las mujeres probablemente tenían estas mayores tasas de supervivencia dado que presentaban unas características clínico-patológicas más favorables en el momento del diagnóstico (y que posibilitaban una mayor probabilidad de tratamiento curativo), y no debiéndose a las diferencias biológicas *per se* entre hombres y mujeres<sup>20</sup>.

Pocos estudios han analizado el manejo y supervivencia del HCC desde una perspectiva de sexo, siendo los resultados contradictorios.

Así, en la era de la medicina individualizada y de precisión, no es razonable ignorar las posibles diferencias existentes entre los sexos. La recopilación de datos desglosados por sexos proporcionará una visión más ajustada a la realidad de esta enfermedad en hombres y mujeres.

## **2. Hipótesis y objetivos:**

El carcinoma hepatocelular es mucho más frecuente en hombres que en mujeres, y la etiología de la hepatopatía crónica es diferente entre los dos grupos.

Sin embargo, hay escasos estudios que hayan analizado aspectos tan importantes como son las características clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y la supervivencia del HCC diferenciados por sexo, siendo los resultados contradictorios. Además, los resultados obtenidos en un área geográfica pueden no ser extrapolables a otra, ya que tanto la prevalencia del HCC como de las enfermedades hepáticas de base varían enormemente a lo largo de la geografía.

Por ello, es imprescindible la recopilación de datos que permita el análisis de los distintos aspectos de este tumor diferenciando entre hombres y mujeres, y que facilite un estudio y tratamiento individualizados para cada sexo, permitiendo mejorar los resultados.

Esto reduciría las inequidades en la salud entre hombres y mujeres.

Los OBJETIVOS de este estudio son:

- Determinar las características clinicopatológicas de las mujeres y hombres diagnosticados de carcinoma hepatocelular
- Analizar los datos referentes al momento de diagnóstico en mujeres y hombres
- Evaluar si reciben diferentes tratamientos según el sexo
- Comparar si existen diferencias en cuanto a la supervivencia entre hombres y mujeres

### 3. Material y métodos:

#### 3.1. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se recogen los datos de los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular entre enero de 2008 y diciembre de 2019 en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCULB).

Los datos se obtuvieron a partir de los documentos hospitalarios de los pacientes (tanto físicos como de la Historia Clínica Electrónica e Intranet), en los que se incluyen: historia clínica, informes de hospitalización y de alta, informes de laboratorio, radiodiagnóstico, anatomía patológica e informes de seguimiento en Consultas Externas y en Atención Primaria.

El HCULB es un centro de referencia para el trasplante hepático en nuestra comunidad autónoma, por lo que se atienden pacientes de distintas áreas geográficas y sectores sanitarios con el fin de evaluar el acceso a este procedimiento. Sin embargo, se han recogido únicamente los datos de los pacientes que finalmente fueron tratados y seguidos en este centro.

#### 3.2. Población a estudiar:

A continuación, se exponen los criterios de inclusión y exclusión del estudio:

- Criterios de inclusión: pacientes adultos mayores de edad (>18 años) diagnosticados en el HCULB entre enero de 2008 y diciembre de 2019.
- Criterios de exclusión: pacientes con metástasis hepáticas (origen tumoral extrahepático), con tumores hepáticos malignos diferentes al carcinoma hepatocelular o con tumores hepáticos benignos. También se han excluido de este estudio los pacientes tratados en el centro, pero diagnosticados y seguidos en otros centros sin acceso a su base de datos.

El diagnóstico de HCC debe haber seguido las guías de EASL, basado en técnicas de imagen y/o en la histología del tumor.

#### 3.3. Recogida de datos y variables estudiadas:

Las variables estudiadas de cada paciente han sido las siguientes:

- Variables demográficas:
  - Fecha de nacimiento (día/mes/año)
  - Sexo (masculino/femenino)
  - Raza/etnia (caucásica/africana/asiática/otra)
  - Fecha de diagnóstico del HCC (día/mes/año)
- Características clínicas:
  - Peso y talla (índice de masa corporal)
  - Tabaco (nunca, exfumador y fumador activo)
  - Alcohol (sí/no consumo de riesgo)
  - Diabetes Mellitus (sí/no)
  - Tratamiento con estatinas (sí/no)
  - Antecedentes personales de otros cánceres (sí/no), y el tipo de cáncer
  - Creatinina en el momento de diagnóstico del HCC
- Variables relacionadas con la enfermedad hepática
  - Estado del hígado en el momento de diagnóstico (sano/hepatopatía crónica/cirrosis/otras/no se sabe)
  - Etiología de la enfermedad hepática (OH/VHC/VHB/EHGNA/sano/criptogénica/hepatitis autoinmune/colangitis biliar primaria/ colangitis esclerosante primaria/ hemocromatosis/otras)

- Bilirrubina, expresada en mg/dL
- Albúmina, expresada en mg/dL
- Sodio (mEq/l)
- INR
- Tiempo de Protrombina, expresado en porcentaje
- Plaquetas (número de plaquetas/mcL)
- Child-Pugh: puntuación y grupo A/B/C
- MELD
- MELD Na
- Variables relacionadas con el diagnóstico del HCC
  - Diagnóstico por el programa de screening (si/no)
- Variables relacionadas con la clasificación, tratamiento y evolución
  - Número y tamaño de las lesiones (nódulo único de <2cm/nódulo único de 2-5cm/2-3 nódulos de ≤3cm/nódulo principal >5cm/ multinodular/difuso)
  - Tamaño del nódulo principal (cm)
  - Cumplimiento de los criterios de Milán (si/no)
  - Invasión vascular (si/no)
  - Extensión extrahepática (si/no)
  - AFP
  - Estadío BCLC (0/A/B/C/D)
  - ECOG-PS (actividad normal/síntomas, pero paciente ambulatorio/ postrado o en reposo menos del 50%/postrado o en reposo más del 50%/postrado 100% del tiempo)
  - Tratamiento:
    - Resección
    - Ablación
    - Trasplante de hígado
    - TACE o TARE
    - Terapia sistémica
    - No tratamiento recibido
  - Fallecimiento (si/no)
    - Fecha de fallecimiento
    - Causa de fallecimiento

Las variables obtenidas a través de informes de laboratorio, son aquellas más cercanas al momento de diagnóstico, entendiéndose por ello un periodo máximo de un mes antes o un mes después a la fecha concreta.

Las causas de muerte, como el resto de los datos, han sido extraídos de la Historia Clínica Electrónica, por lo que hay pacientes de los que, por diferentes circunstancias (por ejemplo, el fallecimiento en su domicilio), no se han podido conseguir el motivo del fallecimiento. Por ello, aquellos fallecimientos cuya causa no ha podido ser especificada ni aclarada, se han clasificado como “Desconocido”.

### 3.4. Aspectos éticos:

El estudio es un análisis retrospectivo de los datos de un registro recogido de la práctica clínica habitual, por lo que para su realización no se recoge explícitamente el consentimiento del paciente. Además, al ser no experimental, no requiere ninguna intervención sobre los pacientes incluidos y por ello no supone una potencial fuente de efectos adversos.

La confidencialidad de los pacientes está protegida mediante una base de datos anonimizada y para su acceso se requiere una contraseña; así, se garantiza la disociación de datos personales de los pacientes.



Los investigadores que participan en el estudio se han comprometido a respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes y a cumplir lo establecido con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Para su realización, el estudio ha obtenido los permisos pertinentes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA), y ha sido conducido de acuerdo con las normas establecidas por la Declaración de 11 Helsinki y los códigos y normas de buenas prácticas clínicas elaborados por el Consejo de Organizaciones internacionales de Ciencias médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS.

### **3.5. Análisis estadístico**

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa estadístico R versión 4.0.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). Las variables cuantitativas se expresan mediante la mediana y los rangos intercuartiles (RIQ), o media  $\pm$  desviación estándar. Primero, se ha realizado un análisis univariante de las variables a estudio, utilizando t de student para variables cuantitativas y distribución normal, test no paramétricos de variables cuantitativas y distribución no normal y chi cuadrado para variables categóricas. El análisis multivariante se realiza mediante regresión logística. Para el análisis de supervivencia se han utilizado las curvas de Kaplan Meier y el estadístico de Log-Rank para comparar grupos.

Para todas las pruebas, se ha considerado estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## 4. Resultados:

El número total de pacientes analizados han sido 388 (n=388), con una edad media de 62,8 años, de los cuales el 82,5% son hombres y el 17,5% mujeres.

A continuación, se exponen las tablas en las que se encuentran los datos recogidos, desagregados por sexos y analizados.

### 4.1. Características basales de los pacientes en el momento de diagnóstico del HCC:

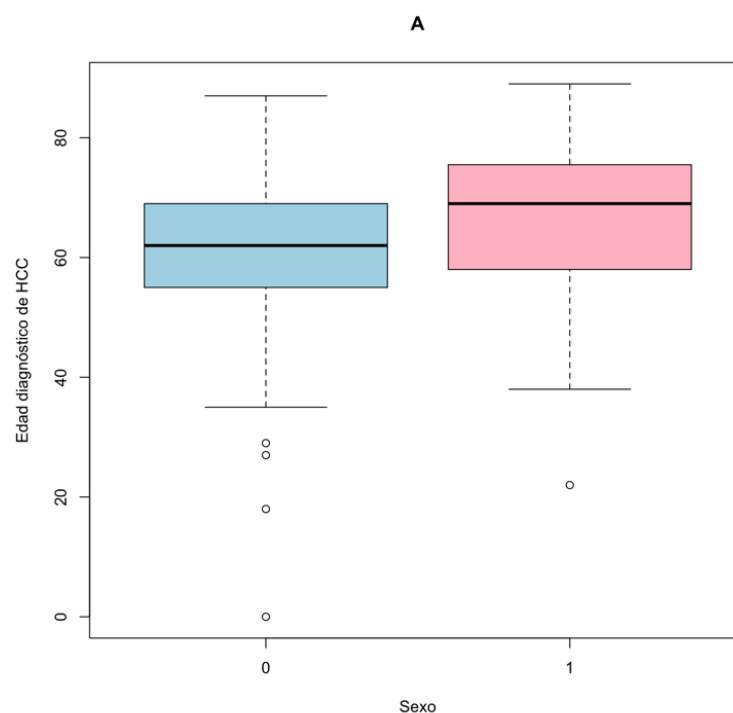
Las características basales de los pacientes en el momento de diagnóstico del carcinoma hepatocelular están representadas en la *Tabla 1*.

La edad en la que aparece el tumor hepático es diferente en el sexo masculino del femenino, apareciendo a edad más temprana en hombres ( $62,0 \pm 11,1$  años) que en mujeres ( $66,7 \pm 13,1$  años);  $p=0,008$ . En la *Ilustración 1* encontramos su representación en un diagrama box plot.

Además de la incidencia (el HCC es mucho más frecuente en hombres que en mujeres) y la edad, también encontramos diferencias significativas en la proporción de pacientes fumadores, y/o exfumadores (53,7% en varones vs 35,5% en mujeres;  $p=0.014$ ) y consumidores de alcohol (51,8% vs 20,3%;  $p<0.01$ ), siendo éstas más frecuentes en el sexo masculino.

Respecto a la etiología de la enfermedad hepática, encontramos diferencias significativas entre ambos sexos. Estas se encuentran representadas en la *Ilustración 2*.

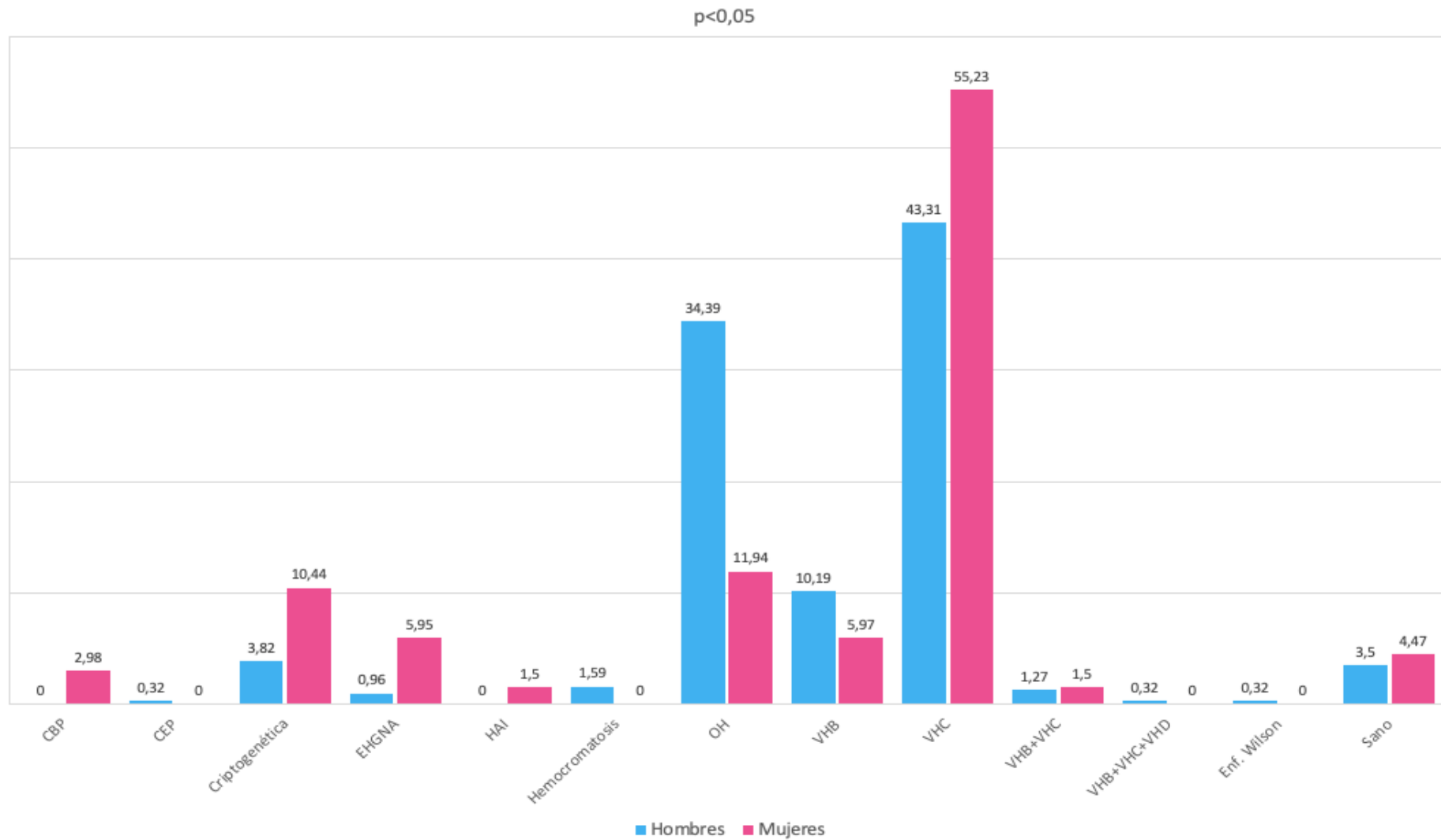
No se encontraron diferencias significativas en el IMC ni en la prevalencia de diabetes mellitus entre hombres y mujeres, y la función hepática fue también similar en ambos grupos.



*Ilustración 1: Diagrama box plot representando la edad de presentación del carcinoma hepatocelular desagregado por sexo.*

*Tabla 1: Características basales de los pacientes diagnosticados de HCC. Se presentan los datos del total de pacientes y desagregados por sexo.*

	Total n=388	Hombres n=320 (82,5%)	Mujeres n=68 (17,5%)	p
Edad	62,8 (11,6)	62,0 (11,1)	66,7 (13,1)	<b>0,008</b>
Raza				0,450
Caucásica	375 (97,2%)	310 (97,2%)	65 (97,0%)	
Negra	9 (2,33%)	8 (2,52%)	1 (1,49%)	
Asiática	2 (0,52%)	1 (0,31%)	1 (1,49%)	
IMC	27,7 (5,17)	28,2 (4,91)	26,2 (5,82)	0,201
Tabaco				<b>0,014</b>
Nunca	140 (49,8%)	105 (46,3%)	35 (64,8%)	
Exfumador	94 (33,5%)	84 (37,0%)	10 (18,55%)	
Fumador activo	47 (16,7%)	38 (16,7%)	9 (16,7%)	
OH				<b>&lt;0,001</b>
No consumo	196 (53,7%)	145 (48,2%)	51 (79,7%)	
Consumo	113 (29,2%)	156 (51,8%)	13 (20,3%)	
Diabetes Mellitus				0,437
No	274 (70,8%)	229 (71,8%)	45 (66,2%)	
Sí	113 (29,2%)	90 (28,2%)	23 (33,8%)	
Cáncer previo				0,3523
No	357 (92%)	292 (91,25%)	65 (95,6%)	
Si	31 (8%)	28 (8,75%)	3 (4,4%)	
CHILD				0,759
A	201 (51,8%)	163 (50,9%)	38 (55,9%)	
B	149 (38,4%)	125 (39,1%)	24 (35,3%)	
C	38 (9,79%)	32 (10,0%)	6 (8,82%)	
MELD	13,78±0,4	12,5 (±0,9)	14 (±0,45)	0,1



*Ilustración 2: Etiología del carcinoma hepatocelular desagregado por sexo.*

## 4.2. Características del hepatocarcinoma celular en el momento de su diagnóstico:

En la *Tabla 2* se exponen las características del hepatocarcinoma celular en el momento del diagnóstico.

En nuestra muestra, el diagnóstico del 65,2% de los HCC en mujeres se realizó en el contexto de un programa de cribado, mientras que esto solo ocurre en un 45,9% de los HCC diagnosticados en hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,007$ ).

Aunque el tamaño del nódulo principal fue significativamente mayor en el sexo masculino (4,66 cm vs 3,58 cm;  $p=0,004$ ), no se encontraron diferencias significativas entre ambos géneros en cuanto al cumplimiento de los criterios de Milán, la presencia de invasión vascular y/o la extensión extrahepática. La proporción de HCC diagnosticados en estadios precoces (estadios 0 y A) fue mayor en mujeres que en hombres (60,31% vs 51,92%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,706$ ). Las cifras de AFP fueron similares en ambos grupos.

No se encuentran diferencias significativas en otros parámetros relacionados con el tumor.

*Tabla 2: Características del HCC en el momento del diagnóstico. Se presentan los datos del total de pacientes y desagregado por sexo.*

	Total	Hombres	Mujeres	p
Diagnóstico por screening				<b>0,007</b>
No	193 (50,8%)	170 (54,1%)	23 (34,8%)	
Sí	187 (49,2%)	144 (45,9%)	43 (65,2%)	
Criterios Milán				0,087
No	181 (46,9%)	156 (49,1%)	25 (36,8%)	
Sí	205 (53,1%)	162 (50,9%)	43 (63,2%)	
Tamaño (cm) del nódulo principal	4,47 (3,98)	4,66 (4,24)	3,58 (2,24)	<b>0,004</b>
Invasión vascular				0,147
No	338 (88,3%)	274 (87,0%)	64 (94,1%)	
Sí	45 (11,7%)	162 (50,9%)	43 (63,2%)	
Extensión extrahepática				0,542
No	350 (91,4%)	287 (90,8%)	63 (94,0%)	
Sí	33 (8,62%)	29 (9,18%)	4 (5,97%)	
AFP (UI/ml)	4532 (36606)	4328 (38479)	5553 (25421)	0,760
BCLC				0,706
0	13 (3,35%)	10 (3,12%)	3 (4,41%)	
A	194 (50,0%)	156 (48,8%)	38 (55,9%)	
B	91 (23,5%)	76 (23,8%)	15 (22,1%)	
C	64 (16,5%)	56 (17,5%)	8 (11,8%)	
D	26 (6,70%)	22 (6,88%)	4 (5,88%)	
ECOG-PS				0,752
0	240 (70,0%)	196 (69,3%)	44 (73,3%)	
1	68 (19,8%)	59 (20,8%)	9 (15,0%)	
2	22 (6,41%)	18 (6,36%)	4 (6,67%)	
3	9 (2,62%)	7 (2,47%)	2 (3,33%)	
4	4 (1,17%)	3 (1,06%)	1 (1,67%)	

### 4.3. Tratamiento del hepatocarcinoma celular:

En la *Tabla 3* se exponen los diferentes tratamientos recibidos en pacientes diagnosticados de HCC.

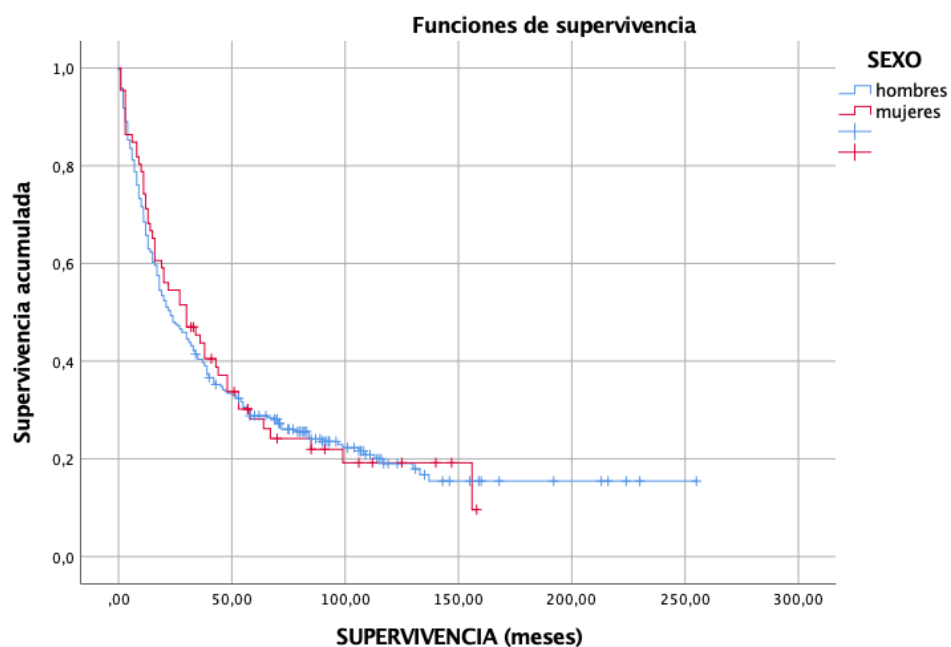
La única diferencia significativa encontrada entre hombres y mujeres es el tratamiento mediante la ablación, que fue más frecuente en mujeres que en hombres (31,3% frente a un 17,5% de los hombres;  $p=0.017$ ).

*Tabla 3: Tratamientos recibidos por los pacientes diagnosticados de HCC. Se presentan los datos del total de pacientes y desagregados por sexo.*

	Total	Hombres	Mujeres	p
Resección				0,926
No	336 (89,8%)	276 (89,6%)	60 (90,9%)	
Sí	38 (10,2%)	32 (10,4%)	6 (9,09%)	
Trasplante hepático				0,741
No	291 (78,0%)	238 (77,5%)	53 (80,3%)	
Sí	82 (22,0%)	69 (22,5%)	13 (19,7%)	
Ablación				<b>0,017</b>
No	300 (80,0%)	254 (82,5%)	46 (68,7%)	
Sí	75 (20,0%)	54 (17,5%)	21 (31,3%)	
TACE				0,942
No	224 (60,1%)	183 (59,8%)	41 (61,2%)	
Sí	149 (39,9%)	123 (40,2%)	26 (38,8%)	
TARE				0,147
No	373 (98,9%)	308 (99,4%)	65 (97,0%)	
Sí	4 (1,06%)	2 (0,65%)	2 (2,99%)	
Sistémico				0,226
No	291 (78,9%)	234 (77,5%)	57 (85,1%)	
Sí	78 (21,1%)	68 (22,5%)	10 (14,9%)	
No recibieron ningún tratamiento	73 (19,7%)	58 (19,1%)	15 (22,4%)	0,655

#### 4.4. Supervivencia:

En nuestra muestra, se ha calculado que la media de supervivencia total es de 42,2 meses, siendo la de los hombres 42,4 meses y la de las mujeres de 41,2; no obstante, estas diferencias no se han demostrado estadísticamente significativas ( $p=0,830$ ). En la *Ilustración 3* se muestran las curvas de supervivencia de ambos sexos.



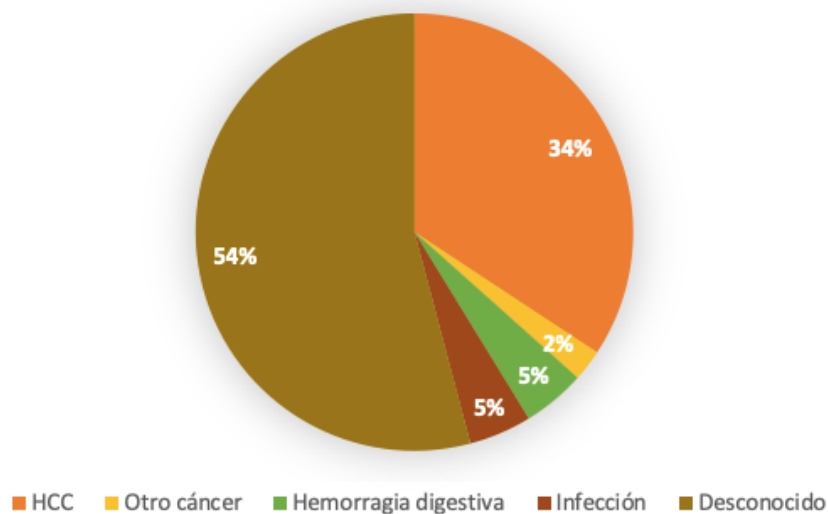
*Ilustración 3: curva de supervivencia desagregada por sexo.*

#### 4.5. Causas de muerte en el HCC desagregadas por sexos:

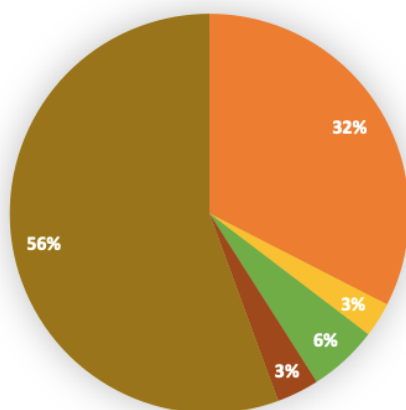
En más de la mitad de los pacientes, la causa de muerte (representada en la *Ilustración 4*) ha sido desconocida (54%), seguida por el propio HCC (complicaciones directas de este tumor o progresión del mismo) (34%). Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes fallecieron por una hemorragia digestiva (5%) u otro cáncer (2%).

La distribución de las causas de muerte fue diferente en hombres y mujeres, tal y como se muestra en las *Ilustración 4*, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,012$ ).

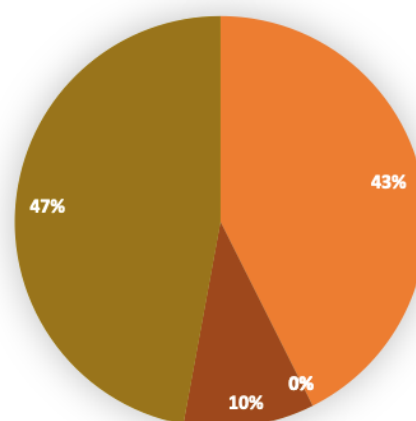
#### Causas de muerte en ambos sexos



#### Causas de muerte en hombres



#### Causas de muerte en mujeres



*Ilustración 4: Causas de muerte del total de pacientes diagnosticados de HCC y desagregados por sexo.*



## 5. Discusión:

El presente estudio analiza por primera vez en nuestro medio el manejo y la supervivencia del hepatocarcinoma desagregando los datos de hombres y mujeres, pudiendo constatar que existen diferencias en algunos datos epidemiológicos, características del tumor, tratamientos aplicados y causas de muerte. Sin embargo, no hay diferencias en la supervivencia.

En nuestro centro la prevalencia del hepatocarcinoma celular entre mujeres y hombres es de 4:1, dato que concuerda con otros estudios realizados en este ámbito<sup>2</sup> y refuerza la necesidad de realizar análisis desagregados por sexo.

Una de las diferencias más claras es la edad de aparición que es 5 años superior en mujeres. Este hecho probablemente esté en relación con la diferente progresión de la enfermedad hepática de base, apareciendo antes en hombres que en mujeres. La causa de este hecho es desconocida, pero podrían influir tanto factores biológicos como factores relacionados con los hábitos de vida.

La aparición de un tumor a una edad más tardía podría tener consecuencias en el tratamiento aplicado y por lo tanto en la supervivencia, sin embargo, en nuestro estudio no hemos observado diferencias en la supervivencia.

Otras diferencias epidemiológicas entre los dos sexos son el tabaquismo y el consumo de alcohol. Estos datos son un reflejo de diferentes hábitos en la población general, ya que la causa más frecuente de enfermedad hepática en los hombres es el consumo de alcohol. Además, el consumo de tabaco se asocia estrechamente al consumo de alcohol.

En nuestra población también hay diferencias importantes en la etiología de la enfermedad hepática. Que las causas de enfermedad hepática difieren entre hombres y mujeres es un hecho muy documentado en la bibliografía<sup>2</sup>. En algunos casos, como es el de los pacientes trasplantados hepáticos, se relacionan con un mejor pronóstico a largo plazo en las mujeres ya que enfermedades como la hepatitis autoinmune o la cirrosis biliar primaria, mucho más prevalentes en el sexo femenino, tienen una mayor supervivencia post-trasplante hepático.

Las etiologías relacionadas con patologías autoinmunes (hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria y cirrosis criptogenética) son más frecuentes en las mujeres, así como el hígado graso no alcohólico. En la muestra recogida, podemos encontrar en muchos de los pacientes (tanto en hombres como en mujeres) un IMC elevado. Sin embargo, es en las mujeres más frecuente encontrar como etiología del HCC el hígado graso no alcohólico. Probablemente no es debido a que esta causa sea más frecuente en este grupo, sino a que la mayoría de mujeres tienen como etiología principal ésta, mientras que en el sexo masculino encontramos un IMC elevado junto a otros factores que potencian el hígado graso (especialmente el alcohol), quedando este último como etiología principal. En estos pacientes, la posible coexistencia de dos factores, crearía un efecto sinérgico y aceleraría la progresión a HCC (edad de aparición más temprana, como se ha comentado anteriormente).

Respecto a la función hepática en el momento del diagnóstico, ninguna de las variables analizadas, estadio CHILD ni el valor MELD, mostraron diferencias entre hombres y mujeres.

Un dato relevante de nuestro estudio es que las mujeres son más frecuentemente diagnosticadas de hepatocarcinoma en el contexto de un programa de screening. Esto podría, en gran parte, deberse a factores socioculturales (conciencia de enfermedad, autocuidado...). Otra explicación a este fenómeno (no excluyente con el anterior) podría ser la etiología de la enfermedad: en el grupo masculino encontramos mayor proporción de HCC cuya etiología principal es el consumo de alcohol de riesgo. Esta población presenta probablemente una menor conciencia de enfermedad, menor interés por el autocuidado con poca adherencia a programas preventivos. Además, este grupo engloba pacientes con menos recursos económicos y sociales, con mayor dificultad del acceso al sistema de salud, perpetuando su estado de enfermedad.

Una mayor adherencia a los programas de screening, podría presuponer un diagnóstico en estadios más precoces y, sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en cuanto a la clasificación BCLC ni en el cumplimiento de los criterios de Milán entre hombres y mujeres. Sí hemos encontrado diferencias en el tamaño tumoral, pero este hecho no ha quedado reflejado en diferencias en la estadificación. En un estudio americano, se concluyó que las mujeres se diagnosticaban en estadios más tempranos y mayor porcentaje cumplía los criterios de Milán<sup>19</sup>. En nuestro estudio parece que la inclinación es a corroborarlo, ya que hay una tendencia hacia la significación, pero es probable que el tamaño muestral no sea suficiente como para establecer las diferencias.

Tampoco hemos encontrado diferencias en la existencia o no de invasión vascular y extensión extrahepática ni en el ECOG-PS entre mujeres y hombres.

En relación con el tratamiento del HCC, en la muestra de este estudio solo se han encontrado diferencias significativas en los pacientes que recibieron terapia ablativa, siendo más frecuente esta terapia en mujeres que en hombres. Esto es concordante con los datos anteriormente expuestos: una mayor proporción de pacientes femeninas se diagnostican por screening, con nódulos más pequeños y (teóricamente) más posibilidades de tratamiento curativo, siendo la ablación una opción indicada frecuentemente en tumores de pequeño tamaño. Sin embargo, no aparecen diferencias significativas en el número de pacientes sometidos a trasplante hepático entre hombres y mujeres. Este dato contradice algunos de los estudios ya mencionados, en los que se afirmaba que las mujeres, al tener puntuaciones en la escala MELD más bajas, tenían menos probabilidades de trasplante<sup>17,18</sup>.

Respecto a otros tratamientos, no parece que existan diferencias significativas, siendo la literatura existente sobre el tema escasa.

Existen muy pocos estudios sobre la supervivencia de pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular desagregada por sexos, y estos muestran una mayor supervivencia en el sexo femenino<sup>19,20</sup>. Sin embargo, la curva de supervivencia mostrada en los resultados de nuestra muestra concluye que no existen diferencias significativas en la supervivencia, siendo la media de 42.2 meses tras el diagnóstico.

Así, en nuestra población, las mujeres se diagnostican más frecuentemente a través de los programas de cribado, sus tumores tienen tamaños más pequeños en ese momento y reciben más tratamiento curativo (hay diferencias significativas en las ablaciones, y en el resto de tratamientos no hay diferencias). Por ello, podríamos esperar un mejor pronóstico. Sin embargo, la supervivencia es la misma. Una posible explicación a estas conclusiones podría ser la edad de diagnóstico, ya que ésta es superior en mujeres que en hombres, y por tanto podrían tener mayor número de comorbilidades que se asociarían a un peor pronóstico vital.

Las causas de muerte en pacientes diagnosticados de HCC en el HCULB son significativamente diferentes entre ambos sexos. El primer aspecto que se debe remarcar sobre el tema es el importante número de pacientes cuya causa de muerte no está aclarada en la HCE (no hay constancia del parte de defunción en la plataforma), aunque es muy probable que en su mayoría esté en relación con el cáncer hepático ya que son pacientes fallecidos en su domicilio sin solicitud de asistencia especializada. Entre los pacientes con causa de muerte documentada, las mujeres fallecieron en primer lugar como consecuencia de la enfermedad neoplásica (por progresión o complicaciones directas del mismo), representando en ambos grupos la primera causa de muerte conocida.

La infección como causa de fallecimiento es llamativamente superior en mujeres respecto a los hombres, siendo este dato concordante con lo encontrado en otros estudios. Un trabajo recientemente publicado y realizado con la base de datos del Registro Español del Trasplante Hepático, encontró que las infecciones suponían la primera causa de muerte en las mujeres mientras que en los hombres era el cáncer. Esta diferencia puede suponer un interesante campo

de investigación, al ser las infecciones evitables en múltiples ocasiones con una buena profilaxis y un diagnóstico temprano y un correcto tratamiento.

Para finalizar, es importante remarcar las limitaciones y fortalezas del estudio realizado.

Como **limitaciones**, podemos destacar que el estudio es de un solo centro, por lo que los resultados pueden variar si se comparan con otro centro que tiene distintos protocolos clínicos y una población diferente, variando mucho la etiología del HCC según el país, la población y la clase socioeconómica a la que atienda el Hospital. Otra limitación importante es la falta de información. Así, al ser un estudio retrospectivo cuyos datos han sido extraídos principalmente de la HCE, aquellas variables no incluidas en la información del paciente no han podido ser analizadas. Un claro ejemplo de esto es la causa principal de fallecimiento del paciente diagnosticado de HCC.

Sin embargo, el estudio también posee **fortalezas** que le dan mucho valor. Una de las principales es el tamaño de la muestra ( $n=388$ ) y el largo periodo de inclusión, ya que cuanto mayor es el tamaño muestral, es más representativo de la población real. También es una fortaleza el número reducido de estudios que han analizado la relación que hay entre el sexo del paciente y el HCC.

## **6. Conclusiones:**

- La enfermedad hepática de base es diferente en hombres y mujeres.
- Los hombres se diagnostican de carcinoma hepatocelular a edades más tempranas que las mujeres.
- Las mujeres se diagnostican con más frecuencia a través de un programa de cribado, sin que ello se traduzca en diferencias en la estadificación inicial del tumor.
- Las mujeres reciben mayores tasas de terapia ablativa que los hombres.
- No existen diferencias en la supervivencia entre ambos grupos poblacionales en la muestra analizada.

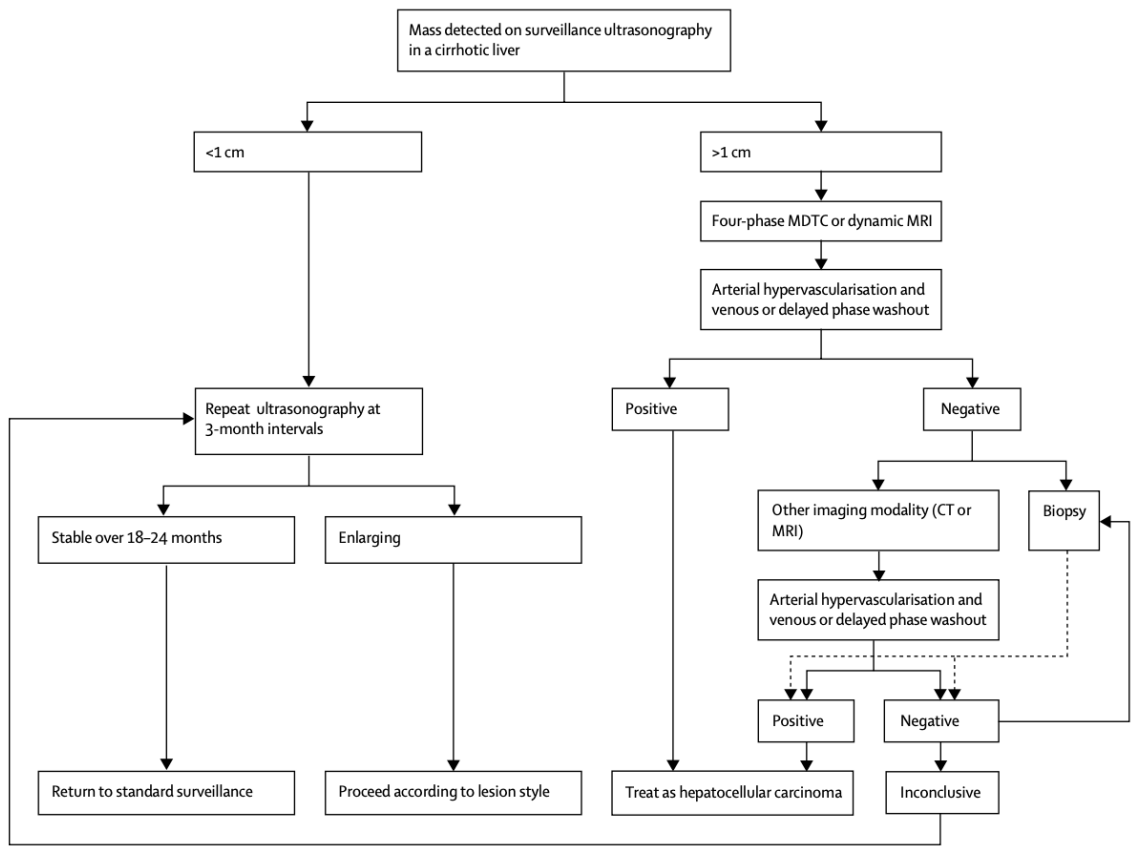
---

## BIBLIOGRAFÍA:

1. World Health Organization. Cancer today [Internet]. [Consultado el 3 Abril 202]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*; 2018; 391: 1301–14.
3. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013; 158: 329–37.
4. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2021; 76: 1-13.
5. Piñol R, Montal R, Takayama T, et al. Molecular predictors of recurrence prevention with sorafenib as adjuvant therapy in hepatocellular carcinoma: biomarker study of the STORM phase III trial. *J Hepatol* 2017; 66: S12.
6. Khalili KT, Kim TK, Jang HJ, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011; 54: 723–28.
7. Piana G, Trinquart L, Meskine N, et al. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2011; 55: 126–32.
8. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 110–18.
9. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417–22.
10. Sherman M, Reig M, Bruix J. Reviews in basic and Clinical Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology*. 2016; 150(1): 835-853.
11. Heimbach J, Kulik L, Finn R. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67(1): 358-380.
12. Rahimi R, Trotter J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28(4): 1-8.
13. Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012; 56: 1330–35.
14. Reig M, Forner A, Avila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(9):463.e1–463.e30.
15. Reig M, Darnell A, Forner A, et al. Systemic Therapy for HEpatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using th BCLC-Refined RECIST. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 444-455.
16. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer. *Gastroenterology* 2016; 151: 472–80.e1.
17. M. Loy V, Joyce C, Bello S, et al. Gender disparities in liver transplant candidates with nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Transplantation*. 2018; 32:e13297.

18. Lai JC, Terrault NA, Vittinghoff E, et al. Height contributes to the gender difference in wait-list mortality under the MELD-based liver allocation system. *Am J Transplant*. 2010; 10: 2658–64
19. Phipps M, Livanos A, Guo A, et al. Gender Matters: Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in Women From a Large, Multicenter Study in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(9): 1486-1495.
20. Tangkijvanich P, Mahachai V, Suwangool P, et al. Gender difference in clinicopathologic features and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(11): 1547-1550.

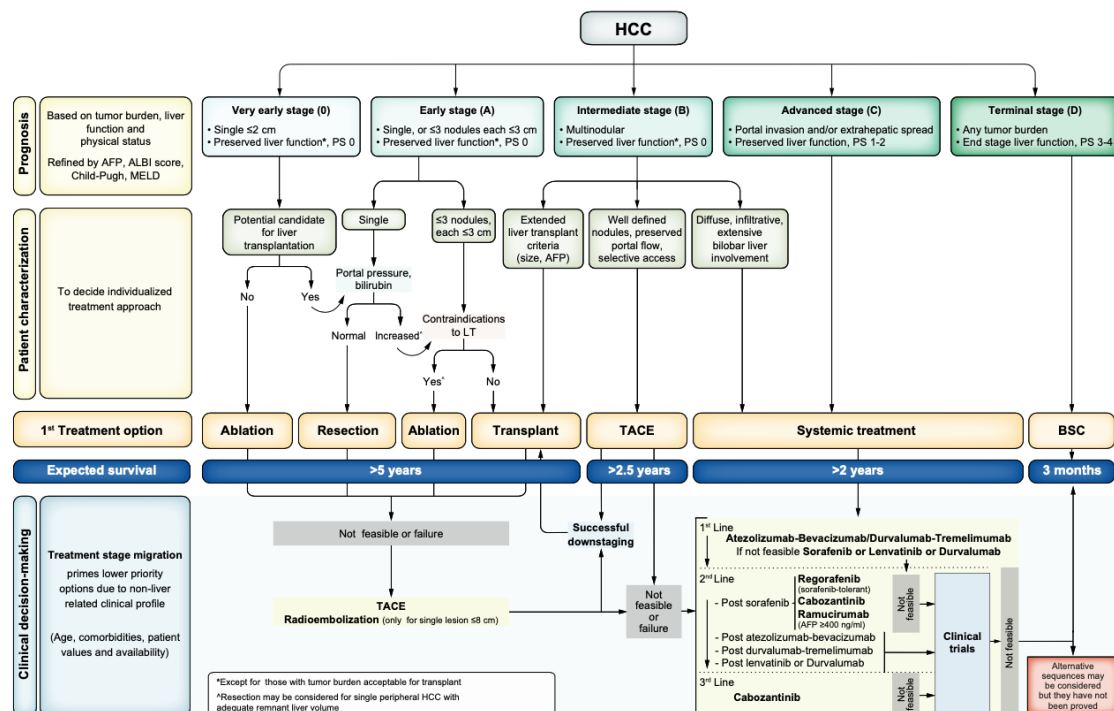
ANEXOS:



Anexo 1: algoritmo diagnóstico del HCC<sup>1</sup>

LI-RADS 0	No valorable
LI-RADS 1	No HCC
LI-RADS 2	25% HCC
LI-RADS 3	69% HCC
LI-RADS 4	98,2% HCC
LI-RADS 5	Diagnóstico de HCC

Anexo 2: clasificación LI-RADS

Anexo 3: clasificación BCLC, tratamiento y supervivencia<sup>4</sup>