

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Efectividad y toxicidad del uso de bevacizumab y atezolizumab en primera línea en hepatocarcinoma irresecable o metastásico en CCSS (Hospital San Juan de Dios, México, Calderón Guardia, Max Peralta, San Vicente de Paul) durante el período
2020-2022

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Oncología Médica para optar por el título de médico especialista en
Oncología Médica

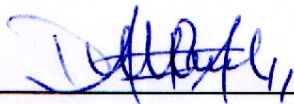
Priscilla Fernández Díaz

Dedicatoria

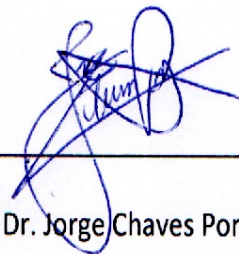
Para mis papás, Bey y Enrique.

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en **Oncología Médica** de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado **Oncología Médica**"

Efectividad y toxicidad del uso de Bevacizumab y Atezolizumab en primera línea en Hepatocarcinoma irresecable o metastásico en la CCSS (Hospital México, San Juan de Dios, Calderón Guardia, Max Peralta, San Vicente de Paúl) durante el período 2020 – 2022.



Dr. Denis Landaverde Recinos
Tutor/Profesor Guía

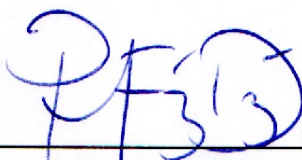


Dr. Jorge Chaves Porras
Lector 1

Melissa Juárez V.

Dra. Melissa Juarez Villegas

Directora Coordinadora Programa de Posgrado en la Especialidad en Oncología Médica



Priscilla Fernández Díaz
Sustentante

Tabla de contenido

Portada	I
Dedicatoria	II
Hoja de aprobación	IV
Resumen	VI
Lista de cuadros	VII
Lista de ilustraciones	VIII
Lista de figuras	IX
Lista de abreviaturas	X
CAPÍTULO I	1
1.1 Introducción	1
1.2 Objetivos	2
Objetivo general	2
Objetivos específicos	2
1.3 Pregunta de investigación	2
1.4 Justificación	3
CAPÍTULO II	4
2.1 Marco teórico	4
CAPÍTULO III	11
3.1 Materiales y métodos	11
3.2 Definiciones de supervivencia	11
3.4 Características clínico-demográficas	13
3.5 Análisis estadístico	14
CAPÍTULO IV	15
4.1 Resultados	15
CAPÍTULO V	25
5.1 Discusión	25
Conclusiones	29
Recomendaciones	30
Limitaciones	30
Bibliografía	31

Resumen

Los datos de vida real en Costa Rica respecto al tratamiento con atezolizumab más bevacizumab como tratamiento de primera línea en hepatocarcinoma avanzado o metastásico son muy escasos.

Con esta investigación descriptiva, multicéntrica y observacional con un total de 52 pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma irresecable o metastásico en 5 centros hospitalarios costarricenses en el período 2020-2022 se pretende conocer la efectividad y toxicidad relacionada con el uso de atezolizumab y bevacizumab.

A través de modelos de estimación de curvas de supervivencia basadas en el modelo de Kaplan-Meir se documentó que los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma metastásico o irresecable tienen una mediana de supervivencia libre de progresión de alrededor de 11 meses para la población masculina y de 6.5 meses para la población femenina y una mediana de supervivencia global a 25.5 meses. Durante el tratamiento un 90% de los pacientes experimentaron algún efecto adverso y de estos el 7.4% fue grado 3 o mayor. La mediana de edad de diagnóstico fue de 65 años y se establecieron como principales factores de riesgo el NASH (39%) y el historial de consumo de alcohol (37%). Conclusiones: este estudio aporta datos de vida real acerca de las características clínico-demográficas de los pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma irresecable o metastásico y logra demostrar beneficio en supervivencia libre de enfermedad y global con un perfil de toxicidad comparable con lo reportado en estudios previos.

Palabras clave: Hepatocarcinoma, uso combinado de atezolizumab y bevacizumab, efectividad, toxicidad, Costa Rica.

Lista de cuadros

Cuadro 1. Incidencia de hepatocarcinoma en hombres y mujeres en Costa Rica 2017-2022.	5
Cuadro 2. Características de pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.	16
Cuadro 3. Características clínico-demográficas de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma metastásico o irresecable tratados con atezolizumab más bevacizumab en el período 2020-202.	17
Cuadro 4. Lugar de origen de acuerdo a sitio de residencia al momento del diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma metastásico o irresecable tratados con atezolizumab más bevacizumab en el período 2020-2022.	18
Cuadro 5. Eventos adversos relacionados de cualquier causa.....	19
Cuadro 6. Eventos adversos reportados en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico en tratamiento con atezolizumab más bevacizumab en el período 2020-2022.	19

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Incidencia de cáncer a nivel mundial año 2022 5

Ilustración 2. CTCAE versión 5.0. Adaptación de National Cancer Institute, 2017.
..... 12

Ilustración 3. Escala de desempeño ECOG. Adaptación de ECOG cancer research
group. 13

Ilustración 4. Diagrama de flujo de los pacientes con diagnóstico de
hepatocarcinoma irresecable o metastásico incluidos y excluidos, entre los años
2020-2022. 15

Lista de figuras

Figura 1. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión de pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022	20
Figura 2. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión de pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico según sexo atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.	21
Figura 3. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.	22
Figura 4. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico según sexo atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.	23
Figura 5. Evaluación de AFP para como prueba predictora de mortalidad global en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.	24

Lista de abreviaturas

AFP Alfa fetoproteína

ADN Ácido desoxirribonucleico

CCF Comité Central de Farmacoterapia

CCSS Caja Costarricense de Seguro Social

CEC Comité Ético Científico

CONIS Consejo Nacional de Investigación

CTCAE Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos

DE Desviación estándar

EDUS Expediente Digital Único en Salud

FDA Food and drugs administration

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

HCC Hepatocarcinoma

HM: Hospital México

HCG: Hospital Calderón Guardia

HSJD: Hospital San Juan de Dios

HMP: Hospital Max Peralta

HSVP: Hospital San Vicente de Paul

HBV: Virus Hepatitis B

HCV: Virus Hepatitis C

INEC Instituto Nacional de Estadística y Censo

MG miligramos

MMHG milímetros de mercurio

NASH Esteatohepatitis no alcohólica

NAFLD Hígado graso no alcohólico

NG/ML nanogramos por mililitro

ROC Receiver Operating Characteristic

SABI Subárea de Bioética en investigación

SG sobrevida global

SLP sobrevida libre de progresión

TAE embolización transarterial

TACE quimio embolización transarterial
VEGF vascular endothelial growth factor

CAPÍTULO I

1.1 Introducción

El hepatocarcinoma es causa importante de morbilidad y mortalidad relacionada con cáncer a nivel mundial, actualmente representa la tercera causa de muerte relacionada con cáncer globalmente; a pesar de que es potencialmente curable en etapas tempranas la mayoría de pacientes se presentan en etapas avanzadas o irresecables con un mal pronóstico. Dentro de los principales factores de riesgo se encuentra la cirrosis hepática predominantemente causada por virus hepatitis B y C y el hígado graso no alcohólico, los cuales llevan a inflamación crónica con posible progresión hacia una transformación neoplásica (4) (23).

Previamente el manejo en primera línea del hepatocarcinoma incluía el uso de inhibidores multikinasa como el sorafenib, con el cual se lograba un respuesta modesta en cuanto a tasas de supervivencia; sin embargo, con efectos adversos que llegaban a afectar la calidad de vida (4).

La investigación de fármacos que inhiben otras vías tumorales sigue siendo de máxima prioridad y los inhibidores de puntos de control inmunitario mostraron resultados prometedores en el ámbito clínico del hepatocarcinoma revolucionando el manejo del mismo. El atezolizumab tiene como blanco el PD-L1 el cual previene su interacción con los receptores PD-1 y logra revertir la supresión del linfocito T; el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que tiene como blanco el VEGF, inhibe la angiogénesis y el crecimiento tumoral (6).

El estudio Imbrave 150 es un estudio global, multicéntrico, etiqueta abierta, fase 3 el cual demostró que la combinación del tratamiento atezolizumab junto con bevacizumab en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico logra mejoría en tasas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión y con un perfil de toxicidad aceptable al ser utilizado como terapia de primera línea (4).

1.2 Objetivos

Objetivo general

- Analizar el perfil de toxicidad y efectividad del uso de combinado de atezolizumab más bevacizumab en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico en los hospitales México, Max Peralta, San Juan de Dios, Calderón Guardia, San Vicente de Paul en el periodo 2020-2022.

Objetivos específicos

- Identificar las características clínico-demográficas de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma metastásico o irresecable tratados con la terapia combinada de atezolizumab y bevacizumab.
- Conocer la supervivencia libre de progresión en la población tratada con atezolizumab y bevacizumab.
- Determinar la supervivencia global relacionada con el uso combinado de atezolizumab y bevacizumab en hepatocarcinoma irresecable o metastásico.
- Establecer los principales eventos adversos relacionados reportados con el uso combinado de atezolizumab y bevacizumab en hepatocarcinoma irresecable o metastásico.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad y toxicidad relacionada con el uso combinado de atezolizumab y bevacizumab en hepatocarcinoma metastásico o irresecable en pacientes de la CCSS en el periodo 2020-2022?

1.4 Justificación

El hepatocarcinoma es una causa común a nivel mundial de muerte relacionada con cáncer, la mayoría se diagnostican en etapas avanzadas o irresecables, lo que confiere un mal pronóstico a los pacientes.

Se han evaluado múltiples terapias blanco en el contexto de hepatocarcinoma y a través del estudio Imbrave 150 se logró demostrar la efectividad de la terapia combinada atezolizumab que tiene como blanco el PD-L1 y bevacizumab cuyo blanco es el VEGF la cual logró tasas de respuesta positivas en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico.

En Costa Rica, este es el primer estudio que pretende evaluar con datos de vida real el beneficio en cuanto a efectividad de la combinación de atezolizumab y bevacizumab, junto con la valoración de la toxicidad de estos fármacos en hepatocarcinoma irresecable o metastásico; debido a que estos son de aprobación por el Comité Central de Farmacoterapia (CCF), son de alto costo y esta terapéutica tiene un precio que ronda los \$5700 por ciclo, aunado a que estos corresponden a fondos públicos, es necesario conocer el desempeño en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y perfiles de toxicidad en nuestra población, lo cual hace este estudio relevante.

CAPÍTULO II

2.1 Marco teórico

Epidemiología

El hepatocarcinoma es el sexto cáncer más común en el mundo y una causa frecuente de muerte relacionada con cáncer, para los próximos años se espera un aumento a nivel mundial del número de casos de enfermedad hepática crónica secundaria a hígado graso, a alcohol e incluso aun relacionada con virus hepatitis B y C (5, 24).

La incidencia de casos nuevos en Latinoamérica documentada en el año 2022 fue de 42769 ocupando el noveno lugar en incidencia, llegó a causar 39351 muertes durante ese año y ocupó el sexto lugar en mortalidad, a pesar de que tiene menor incidencia en países occidentales, se ha visto un incremento de casos en estos lugares durante las últimas dos décadas (5, 24).

En Costa Rica, para el año 2020 se reportó la mayor incidencia de cáncer de América Central con una tasa de 188.7 por cada 100000 habitantes. Específicamente en relación con el hepatocarcinoma en Costa Rica para el año 2022 en hombres se documentó una tasa de 3.5 casos por cada 100000 habitantes lo que corresponde al décimo en frecuencia y en mujeres de 2.12 casos por cada 100000 habitantes el cual no se reporta dentro de los primeros diez en frecuencia en nuestro país, en cuanto a la mortalidad el hepatocarcinoma representó la quinta causa de muerte tanto en hombres como en mujeres lo que refleja un aumento en la mortalidad secundaria a esta neoplasia en probable relación con el aumento de los factores de riesgo (15,24).

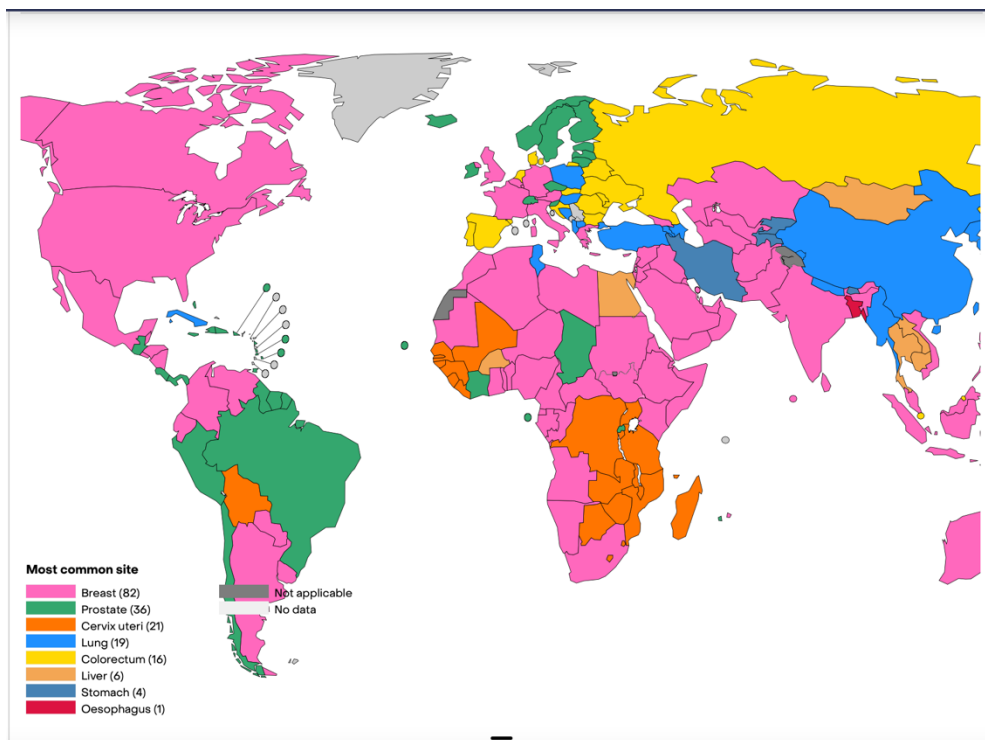


Ilustración 1. Incidencia de cáncer a nivel mundial año 2022

Año	Tasa por cada 100000 habitantes	
	Hombres	Mujeres
2017	3.09	2.12
2018	4	2.74
2019	3.92	2.39
2020	5.20	3.79
2021	4.42	2.50
2022	3.50	2.12

Cuadro 1. Incidencia de hepatocarcinoma en hombres y mujeres en Costa Rica 2017-2022.

Fuente: Adaptación INEC- Ministerio de Salud

Factores de riesgo

- Hepatitis viral

Existe una fuerte asociación entre la infección por virus hepatitis B y virus hepatitis C y el desarrollo de hepatocarcinoma, en donde se ha visto que individuos con antígeno de superficie contra el virus B negativo tienen hasta 98 veces mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia.

El mecanismo exacto por el cual la infección por HBV causa hepatocarcinoma se desconoce, se ha postulado que existe un efecto indirecto del HBV a través de procesos inflamatorios que llevan a regeneración y fibrosis lo cual se asocia con enfermedad hepática crónica y cirrosis, de forma consistente con esto se ha documentado que hasta un 70% de los hepatocarcinomas relacionado con HBV se dan en el contexto de una cirrosis. Otra evidencia se relaciona con el efecto directo que tiene la integración del ADN viral sobre la célula hepática donde se asocia con el crecimiento tumoral ya que interactúa con el supresor tumoral (53).

En cuanto al HCV, al ser un virus ARN este no tiene la capacidad de integrarse al ADN del hepatocito, llega a causar infecciones crónicas con el consiguiente aumento del riesgo de cirrosis. El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma relacionado con cirrosis por HCV es de un 5% anual versus un 0.5% anual en el caso de cirrosis por HBV (18).

- Alcohol

El consumo crónico de alcohol lleva a estrés oxidativo en el hígado, con inflamación, cirrosis y riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma. Al metabolizarse el etanol produce acetaldeído y especies reactivas de oxígeno que se unen directamente a proteínas, al ADN y llevan a daños en la mitocondria, lo cual induce apoptosis y formación de aductos de ADN. Este proceso promueve el desarrollo de fibrosis, cirrosis creando un microambiente permisivo para el hepatocarcinoma (18).

- Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)

En las últimas décadas han emergido causas no virales de hepatocarcinoma y de estas la más importante corresponde al hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés). El NAFLD abarca desde la esteatosis simple en ausencia de consumo de alcohol hasta la esteatohepatitis no alcohólica con o sin cirrosis. Entre el 3-15% de los pacientes obesos con NASH van a progresar a cirrosis y de estos entre el 4-27% van a desarrollar hepatocarcinoma; además, existe el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma en ausencia de cirrosis.

La acumulación de lípidos en los hepatocitos en ausencia de consumo significativo de alcohol lleva a necroinflamación, fibrosis y esteatohepatitis en una vía que incluye varios hits que llevan a la hepatocarcinogénesis; la inhibición de la oxidación de los ácidos grasos lleva al aumento intracelular de los ácidos grasos que causa estrés oxidativo con acumulación del daño al ADN (19).

- Anflatoxina B

El agente químico más estudiado como factor de riesgo de hepatocarcinoma corresponde a la anflatoxina B, la cual es un producto del *Aspergillus fungus* el cual se encuentra principalmente en regiones geográficas húmedas y calientes, y se relaciona con almacenamiento de granos no refrigerados como el arroz, semillas de algodón y productos secos (18). Además, se pueden encontrar en cereales utilizados para explotaciones lecheras, las vacas pueden ingerir productos contaminados y excretar la anflatoxina a través de la leche, por lo que el consumo de productos lácteos contaminados puede aumentar el riesgo en humanos (26).

- Otras etiologías

Otros factores de riesgo están relacionados con el uso de esteroides anabólicos, insecticidas, diabetes y obesidad (18).

Fisiopatología

El hepatocarcinoma es una enfermedad potencialmente curable en etapas tempranas mediante resección quirúrgica, trasplante o ablación; sin embargo, aproximadamente un 56% de los pacientes se presentan con enfermedad irresecable o metastásica al momento del diagnóstico, debido a la aparición tardía de los síntomas y estos tienen mal pronóstico asociado a una rápida progresión y supervivencia global corta (7, 9).

El cáncer tiene características particulares, como su capacidad de angiogénesis y la evasión inmune, los hepatocarcinomas no son la excepción y la mayoría se caracterizan por ser hipervasculares con expresión aumentada de vascular endothelial growth factor (VEGF). Los altos niveles de VEGF liberados por las células tumorales hipóxicas promueven el reclutamiento y la proliferación de varios tipos de células inmunosupresoras, el VEGF lleva a la disrupción del ciclo de cáncer-inmunidad al inducir una vía de escape (9).

El VEGF participa en la angiogénesis y la inmunomodulación por lo que las terapias anti VEGF buscan control de estos puntos. Otro aspecto clave son los inhibidores de muerte programada (PD-1) ya que afectan la calidad de respuesta de las células T específicas del tumor. Las terapias anti VEGF reducen la inmunosupresión mediada por VEGF y puede incrementar la eficacia de las terapias anti PD-1 y anti PD-L1 al promover la infiltración de las células T en los tumores (6, 7,10).

Generalidades del tratamiento

Los pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico no disponían de tratamientos hasta el año 2008 donde se aprueba el uso de sorafenib, que es un inhibidor de tirosina kinasa; sin embargo, al ser el hepatocarcinoma un tumor asociado a la inflamación, la investigación de inhibidores de puntos de control que logren regular el microambiente tumoral mostraron resultados prometedores en el manejo del hepatocarcinoma demostrando superioridad (7, 8).

El atezolizumab tiene como blanco el PD-L1 de las células infiltrantes tumorales con lo que bloquea su unión al receptor de PD-1. El PD-1 es un receptor expresado en las células T activadas bajo condiciones de inflamación crónica como las infecciones o el cáncer. La unión de PD-L1 a PD-1 inhibe la proliferación de células T, la producción de citoquinas y la actividad citolítica, llevando a la inactivación o agotamiento de las células T. La disregulación de la expresión de PD-L1 en las células T puede inhibir la inmunidad antitumoral, lo que resulta en evasión inmune. (7)

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une al VEGF, previene la interacción de este con sus receptores, por lo que neutraliza su actividad biológica. El hepatocarcinoma es un tumor sólido altamente vascularizado y la angiogénesis es un proceso crucial en el desarrollo de este. El VEGF está establecido como mediador primario de angiogénesis en hepatocarcinoma, además el VEGF y su receptor pueden inducir efectos inmunosupresores en el tumor, lo que facilita la infiltración celular. Las terapias anti VEGF reducen la inmunosupresión mediada por VEGF dentro del tumor en su microambiente y esto puede mejorar la eficacia anti PD-1 y anti PD-L1 al revertir la inmunosupresión y promover la infiltración tumoral por parte de las células T. La señalización de la vía del VEGF y las moléculas de punto de control inmune controlan la respuesta inmune desde diferentes pasos, por lo que la combinación del bloqueo tiene un efecto antitumoral sinérgico (7).

El uso de atezolizumab (anti PD-L1) en combinación con bevacizumab (anti VEGF 1 y 2) recibió aprobación por parte de la Food and Drugs administration (FDA) para evaluarse como primera línea de tratamientos en 2020 (1, 3). Desde entonces esta combinación ha recibido aprobación en más de 60 países a lo largo del mundo.(2, 4) El estudio Imbrave 150 fue un protocolo fase III que incluyó un total de 501 pacientes en donde se aleatorizaron los 2:1 para recibir atezolizumab a una dosis de 1200 mg en combinación con bevacizumab a una dosis 15 mg por kg intravenosos cada 3 semanas comparado contra sorafenib a una dosis de 400 mg vía oral dos veces al día; sus objetivos coprimarios fueron la supervivencia global que a los 6 meses fue de 84.8% y a los 12 meses de 67.2% en el grupo atezolizumab

en combinación con bevacizumab comparado contra 72.2% a los 6 meses y 54.6% a los 12 meses en el grupo sorafenib y la progresión libre de enfermedad de 6.8 meses para bevacizumab en combinación con atezolizumab contra 4.3 meses para sorafenib. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, con enfermedad localmente avanzada o metastásica y/o enfermedad irreseccable, con ECOG 0 o 1, función hepática clasificada como Child-Pugh clase A y que previamente no hubieran recibido terapia sistémica. Además, se estratificaron de acuerdo con la presencia o ausencia de invasión macrovascular o diseminación extrahepática y de acuerdo con el nivel base de alfa fetoproteína (>400 ó <400 ng/ml). Los criterios de exclusión fueron la historia de enfermedad autoinmune, coinfección con el virus hepatitis B o C no tratada o parcialmente tratada, várices esofágicas con sangrado o alto riesgo de sangrado. Los resultados demostraron que la supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedad fueron significativamente mayores en la combinación atezolizumab y bevacizumab lo que llevó a un cambio en el paradigma de tratamiento de primera línea en pacientes con hepatocarcinoma (4, 9, 11).

En cuanto a los eventos adversos de cualquier grado relacionados, se documentaron en el 98.2% de los pacientes que recibieron atezolizumab más bevacizumab y en el 98.7% de los que recibieron sorafenib; los más comunes grado 3 o 4 en el grupo atezolizumab más bevacizumab fueron hipertensión (15.2%), fatiga (2.4%), proteinuria (3%), elevación de transaminasas (7%) y el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a cualquier evento adversos fue de 15.5% en el grupo atezolizumab más bevacizumab y 10.3% en el grupo sorafenib (4, 9).

La combinación de atezolizumab más bevacizumab puede exponer a los pacientes a un riesgo de hemorragia aumentado relacionado con la hipertensión portal, que se observó en un 3.6% de los pacientes, por lo que se requiere tamizaje con endoscopia para reducir el riesgo de sangrado variceal (12). A pesar de sus conocidos eventos adversos, la combinación de atezolizumab más bevacizumab mantiene un beneficio clínicamente significativo y con un perfil de seguridad consistente (13, 14).

CAPÍTULO III

3.1 Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y multicéntrico, que pretende evaluar la efectividad y toxicidad del uso de atezolizumab y bevacizumab en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico tratados en 5 centros hospitalarios en Costa Rica en el período 2020-2022.

Se establece como criterios de inclusión pacientes adultos mayores de 18 años, independientemente de su sexo o etnia, con diagnóstico de hepatocarcinoma metastásico o irresecable que recibieron tratamiento combinado de atezolizumab más bevacizumab en primera línea en los hospitales México, Max Peralta, San Juan de Dios, Calderón Guardia, San Vicente de Paul en el periodo 2020-2022.

Se excluyen pacientes con datos incompletos o que no cuentan con expediente digital activo.

Se recolecta la información de expedientes clínicos digitales de los pacientes cuyos datos se obtienen de Comités Locales de Farmacoterapia de los hospitales.

Los trámites para poder llevar a cabo este estudio se inician en agosto 2023 con aprobación del protocolo por parte del Comité Ético Científico en febrero 2024 al cual se le asignó el número R023-SABI-00345, la información se recolecta durante el mes de mayo 2024.

3.2 Definiciones de supervivencia

Las definiciones se basan en las establecidas por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, la supervivencia global se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de fallecimiento del paciente por cualquier causa y en el caso de los pacientes que se mantienen vivos hasta la fecha en que se efectúa la recolección de los datos.

La supervivencia libre de progresión se define como el periodo que transcurre durante y posterior al tratamiento en que no hay progresión de la enfermedad o muerte.

3.3 Definiciones de toxicidad

Las definiciones se basan en el patrón de terminología descriptiva para la enumeración de eventos adversos denominada CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos.

El grado hace referencia a la magnitud de los eventos adversos, se propone una estratificación en 5 grados; se hace la salvedad de que el grado 5 (mortalidad) no es apropiado para algunos de estos eventos adversos por lo cual en algunos casos no forma parte de las opciones de clasificación.

GRADO 1	Leve; asintomático o síntomas leves, observación clínica, no están indicadas las intervenciones.
GRADO 2	Moderado; intervención mínima, local o no invasiva están indicadas.
GRADO 3	Severo o medicamento significativo, pero no amenazada de forma inminente la vida, está indicada la hospitalización.
GRADO 4	Consecuencias que amenazan la vida, requiere intervención urgente.
GRADO 5	Muerte relacionada con el evento adverso.

Ilustración 2. CTCAE versión 5.0. Adaptación de National Cancer Institute, 2017.

Fuente: National Cancer Institute, 2017.

3.4 Características clínico-demográficas

Se toman en cuenta como características clínico-demográficas la edad del paciente al momento del diagnóstico, el lugar de origen por provincia, el estado funcional basado en la escala ECOG, el antecedente de consumo de alcohol, la documentación de esteatohepatitis no alcohólica, reporte de relación con virus de hepatitis B y C, niveles iniciales de alfa feto proteína y la exposición a tratamientos previos como cirugía hepática, TAE o TACE.

ESCALA	
ECOG	
ECOG 0	Asintomático.
ECOG 1	Desempeño normal de actividades básicas de la vida diaria y trabajos ligeros.
ECOG 2	Incapaz de desempeñar trabajos por sí solo. Pasa en cama menos de 50% de las horas del día. Capaz de satisfacer la mayor parte de sus necesidades por sí solo.
ECOG 3	Encamado más del 50% del día. Requiere ayuda para actividades básicas de la vida diaria.
ECOG 4	Encamado el 100% del tiempo. Requiere ayuda para todas las actividades.
ECOG 5	Muerte

Ilustración 3. Escala de desempeño ECOG. Adaptación de ECOG cancer research group.

Fuente: Eastern Cooperative Oncology Group.

3.5 Análisis estadístico

Para el análisis de datos se realizó la determinación de la media y desviación estándar (DE) para descripción de la edad al momento del diagnóstico y estimación de frecuencias y porcentajes para la descripción de variables cualitativas.

Se estimó la supervivencia global en general y según sexo con la definición del periodo de seguimiento desde el diagnóstico hasta la fecha de defunción para los pacientes fallecidos y para los pacientes censurados desde el diagnóstico hasta la fecha de la última consulta presencial registrada en el expediente de salud.

Adicionalmente se estimó la supervivencia libre de progresión definiendo el periodo de seguimiento desde el diagnóstico hasta la fecha de progresión de la enfermedad registrada para los pacientes con fallo y desde el diagnóstico hasta última fecha de consulta registrada en el expediente de salud donde se encontrará libre de la progresión para los pacientes censurados.

La supervivencia global y libre de progresión se realizó por medio de la determinación de Kaplan Meier y para ambas se realizó de forma general para todos los pacientes estudiados y según sexo.

Se estimaron la mediana de la supervivencia, así como la probabilidad en diversos periodos definidos. Las curvas de supervivencia fueron comparadas por medio de la estimación de la prueba de Log-Rank.

Finalmente se estimó por medio de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) la evaluación de la alfa fetoproteína (AFP) determinada al diagnóstico como predictor de la mortalidad global registrada.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de R 4.2.2 (R Foundation. Vienna Austria, 2022) a través de R Studio 2023.12.1 por medio de los paquetes survival y pROC, definiéndose como estadísticamente significativo un valor de 0.05 como valor de punto crítico.

CAPÍTULO IV

4.1 Resultados

Población del estudio

Se logra obtener datos de 60 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma metastásico o irresecable, atendidos entre los años 2020 al 2022 en centros de la seguridad social, incluidos el Hospital México (20%), Hospital San Juan de Dios (21.6%), Hospital Calderón Guardia (31.6%), Hospital San Vicente de Paul (8.3%) y Hospital Max Peralta (18.3%).

En un inicio la base de datos cuenta con un total de 60 pacientes, de los cuales se excluyen 8 por no cumplir con el requisito de haber recibido el tratamiento de atezolizumab más bevacizumab o por no contar con datos completos en el expediente clínico.

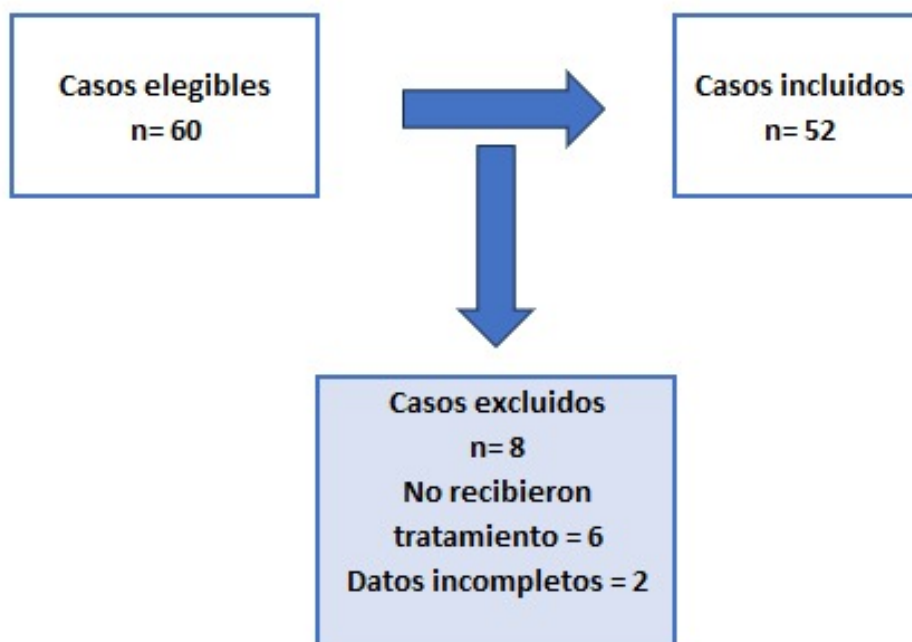


Ilustración 4. Diagrama de flujo de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma irresecable o metastásico incluidos y excluidos, entre los años 2020-2022.

Un total de 52 pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico fueron estudiados los cuales presentaron una media de edad al diagnóstico de 65 (DE: 11,9) años y con una distribución según sexo en la que predominaron los pacientes masculinos. La distribución según estado funcional evidenció ser EGOG 0 para la mayoría de los pacientes (Cuadro 1).

Características	N = 52
Edad	65 (11,9)
Sexo	
Masculino	37 (71,2%)
Femenino	15 (28,8%)
Estado funcional	
ECOG 0	28 (54,9%)
ECOG 1	23 (45,1%)

Cuadro 2. Características de pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.

La mayoría de pacientes tuvo un debut como enfermedad metastásica o irresecable, representados por el 48% (25 pacientes) de la población del estudio, el resto previo al uso de tratamiento de primera línea recibieron otros tratamientos como abordaje quirúrgico en un 11.5% (6 pacientes) de los casos; en cuanto a las terapias puente, un total de 8 pacientes fueron candidatos a un TAE y 13 a TACE antes de inicio del tratamiento con atezolizumab y bevacizumab.

Los virus de hepatitis B y C se documentaron en la minoría de la población analizada y en un 48% se desconoce el dato, ya que no había registro de esta información en el expediente digital.

Además, se logra documentar un número importante de pacientes que tenía de previo el diagnóstico de NASH (42%) y una parte considerable de la población no tenía documentado el antecedente de consumo de alcohol (61%). Los niveles de AFP fueron predominantemente menores a 400 ng/dl; sin embargo, no se encontraron en datos del expediente digital el valor de diagnóstico de un 9.6% de la población.

Variable	
Virus Hepatitis B o C (%)	
Positivo virus B	1 (1.9%)
Positivo virus C	1 (1.9%)
Negativo	25 (48%)
Desconocido	25 (48%)
NASH	
Conocido de previo	22 (42%)
Sin documentar	30 (57%)
Alcohol	
Consumo previo	20 (37%)
Sin consumo	32 (61%)
AFP ng/ml	
Valor <400	30 (57%)
Valor >400	17 (32.6%)
Desconocido	5 (9.6%)

Cuadro 3. Características clínico-demográficas de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma metastásico o irreseccable tratados con atezolizumab más bevacizumab en el período 2020-2022.

La distribución demográfica de la población relaciona un mayor número de casos en la provincia de San José, los cuales corresponden a un 49% de los diagnosticados y tratados con atezolizumab y bevacizumab dentro del período evaluado. En segundo lugar, en frecuencia se encuentra la provincia de Cartago, posteriormente, Alajuela y Heredia que cuentan con la misma cantidad de pacientes, en el cuarto lugar se encuentra la provincia de Limón. En cuanto a Guanacaste no se reportaron casos dentro de este estudio; sin embargo, cabe destacar que en dicha provincia cuenta con su propio servicio de oncología médica y el mismo no fue tomando en cuenta dentro de este estudio.

Lugar de origen (residencia al diagnóstico)	Hombres	Mujeres
San José (49%)	17 (32.6%)	8 (15%)
Alajuela (11%)	4 (7.5%)	2 (3.7%)
Heredia (11%)	6 (11%)	0
Cartago (18.8%)	7 (13.2%)	3 (5.6%)
Limón (7.4%)	2 (3.7%)	2 (3.7%)
Puntarenas (1.8%)	1 (1.8%)	0
Guanacaste	0	0

Cuadro 4. Lugar de origen de acuerdo a sitio de residencia al momento del diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma metastásico o irresecable tratados con atezolizumab más bevacizumab en el período 2020-2022.

Análisis de toxicidad

En los pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma irresecable o metastásico durante el periodo 2020-2022 y que recibieron tratamiento de primera línea con atezolizumab más bevacizumab los efectos adversos se reportaron en un 90% de la población, la mayoría de casos (90%) correspondieron a toxicidad grado 1-2, solamente en un 3.77% de los pacientes se documentó toxicidad grado 5.

El evento adverso más frecuente documentado fue la hipertensión arterial junto con la proteinuria, en ambos casos se presentaron en el 22% de los pacientes y la mayoría fueron eventos grado 1 o 2. El evento adverso grado 3 más reportado fue la transminitis y la plaquetopenia.

La toxicidad severa se documentó solamente en 2 pacientes, en ambos grado 5 secundaria a sangrado digestivo alto con desenlace fatal para los pacientes.

Variable	Atezolizumab más bevacizumab
Eventos adversos de cualquier grado	48 (90%)
Grado 1-2	48 (90%)
Grado 3	2 (3.77%)
Grado 5	2 (3.77%)

Cuadro 5. Eventos adversos relacionados de cualquier causa.

Evento adverso	De cualquier grado	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 5
Hipertensión arterial	12 (22%)	8	4		
Proteinuria	12 (22%)	10	2		
Hiperbilirrubinemia	10 (18.8%)	6	3	1	
Plaquetopenia	10 (18.8%)	9		1	
Hiporexia	10 (18.8%)	7	3		
Transminitis	8 (15%)	4	4		
Astenia	7 (13%)	5	2		
Diarrea	6 (11%)	6			
Sangrado digestivo alto	6 (11%)		3	1	2
Rash	5 (9.4%)	2	3		
Hipotiroidismo	3 (5.6%)	3			
Artralgias	2 (3.77%)	2			
Náuseas	2 (3.77%)	1	1		
Edemas podálicos	1 (1.88%)	1			
Prurito	1 (1.88%)	1			
Vómitos	1 (1.88%)	1			
Pirexia	0				

Cuadro 6. Eventos adversos reportados en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico en tratamiento con atezolizumab más bevacizumab en el período 2020-2022.

Análisis de supervivencia

Ante la evaluación de la supervivencia libre de progresión se logró documentar la progresión en 49 pacientes (94,2%) con una mediana de 10,0(IC95:6,0-12,0) meses. La probabilidad de supervivencia se estimó con 41 meses de seguimiento. La supervivencia libre de progresión fue de 0,32(IC95%:0.20-0.48) a los 12 meses, de 0,10(IC95%:0.04-0.23) a los 24 meses y de 0,04 (IC95%:0.01-0,16) a los 36 meses de seguimiento. Se alcanzó a los 41 meses de seguimiento una supervivencia libre de progresión del 0,02(IC95%:0,00-0,14). Figura 1.

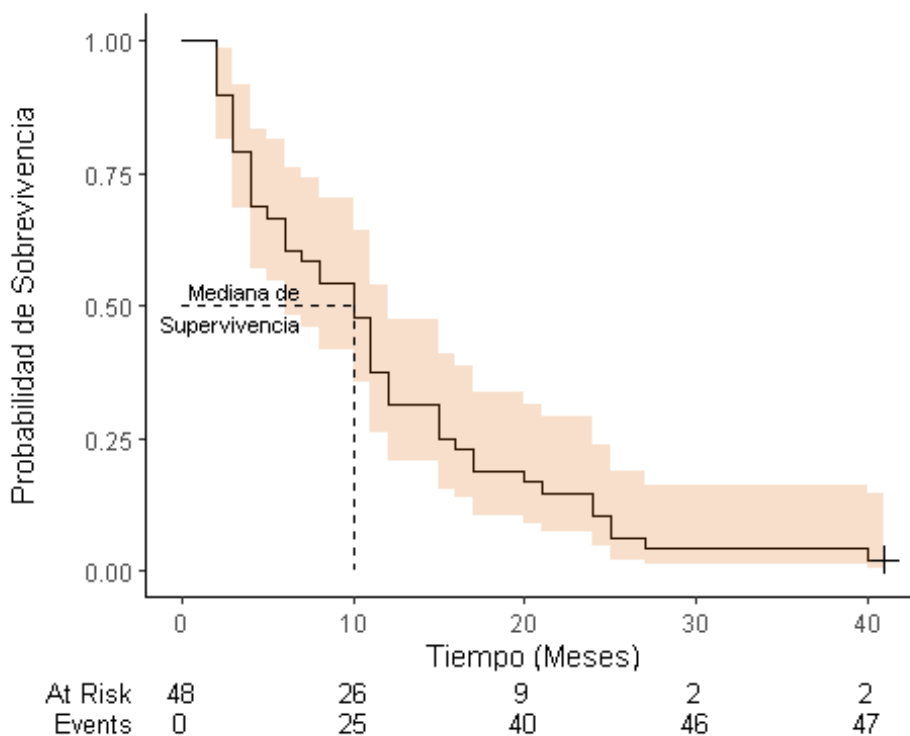


Figura 1. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión de pacientes con hepatocarcinoma irreseccable o metastásico atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022

Con respecto a la supervivencia libre de progresión según sexo, se determinó una mediana para el sexo femenino de 6,5(IC95%:4,0-25,0) meses y para el sexo masculino de 11,0 (IC95%:7.0-15,0) meses. La determinación de la supervivencia libre de progresión según sexo por periodo alcanzó a los 12 meses una probabilidad de 0,80(IC95%:0,62-1,00) para el sexo femenino y de 0,78(IC95%:0,66-0,92) para el sexo masculino; a los 24 meses 0,47 (IC95%:0,27-0,80) en el sexo femenino y de 0,56(IC95%:0,42-0,75) en pacientes masculinos. A los 36 meses de seguimiento la probabilidad de supervivencia libre de progresión fue de 0,47(IC95%:0,27-0,80) en las mujeres y de 0,28(IC95%:0,16-0,49) para los hombres. La comparación de las curvas de supervivencia según sexo no demostró diferencias significativas ($p=0.70$).

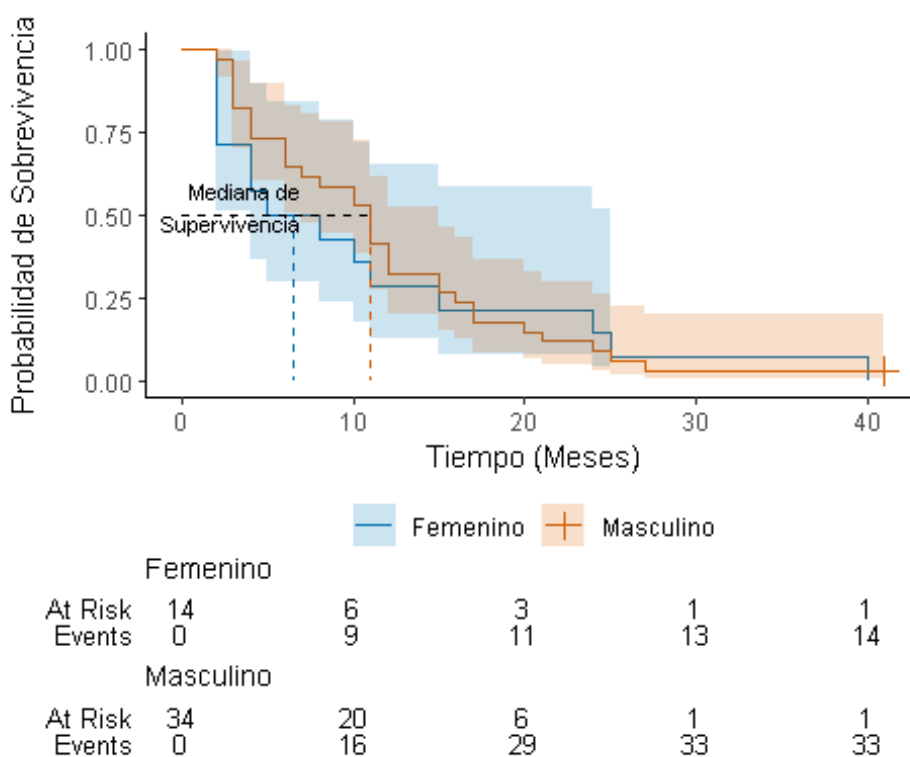


Figura 2. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión de pacientes con hepatocarcinoma irreseccable o metastásico según sexo atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.

La determinación de la supervivencia global evidenció una mediana de 25,5 (IC95: 18,7-37,2) meses y que alcanzó a los 12 meses de seguimiento una probabilidad de supervivencia de 0,79(IC95%:0,68-0,91), a los 24 meses la probabilidad fue de 0,53(IC95:0,41-0,69) y de 0,34(IC95%:0,23-0,51) a los 36 meses. La supervivencia a los 48 meses contó con una probabilidad de supervivencia de 0,10(IC95%:0,10-0,37) y a los 58 meses como periodo máximo de seguimiento evaluado fue de 0,14(IC95%:0,06-0,34) (figura 3).

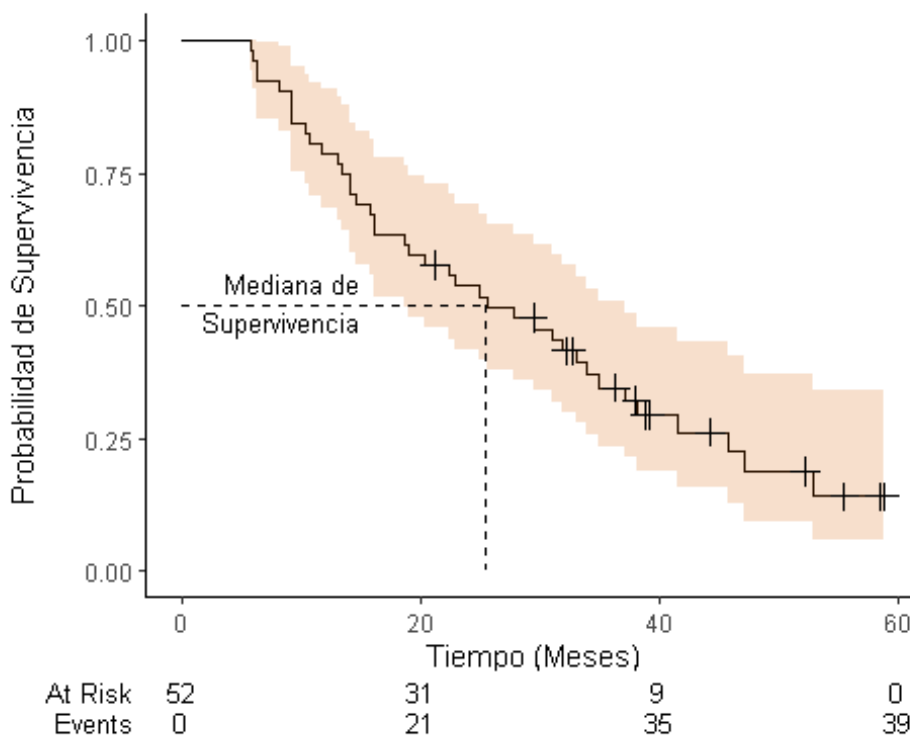


Figura 3. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de pacientes con hepatocarcinoma irreseccable o metastásico atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.

Con respecto a la supervivencia global según sexo, se evidenció contar con una mediana para el sexo femenino de 22,4 (IC95%:14,7-29,6) meses y de 27,8 (IC95%:19,0-34,9) meses para el sexo masculino. Con respecto a la supervivencia según periodos específicos se evidenció a los 24 meses con una probabilidad de supervivencia en el sexo femenino de 0,47(IC95%:0,27-0,80) y de 0,56(IC95%:0,42-0,75) para el sexo masculino. A los 36 meses la supervivencia fue de

0,46(IC95%:0,27-0,80) y de 0,28(IC95%:0,16-0,49) para cada uno de los sexos, respectivamente; y a los 55 meses de seguimiento como periodo máximo de seguimiento para ambos la probabilidad de supervivencia fue de 0.16(IC95%:0,05-0,55) para las mujeres y de 0,15(IC95%:0,05-0,44) para los hombres. La comparación de las curvas de supervivencia según sexo no demostró diferencias significativas ($p=0.80$) (figura 4).

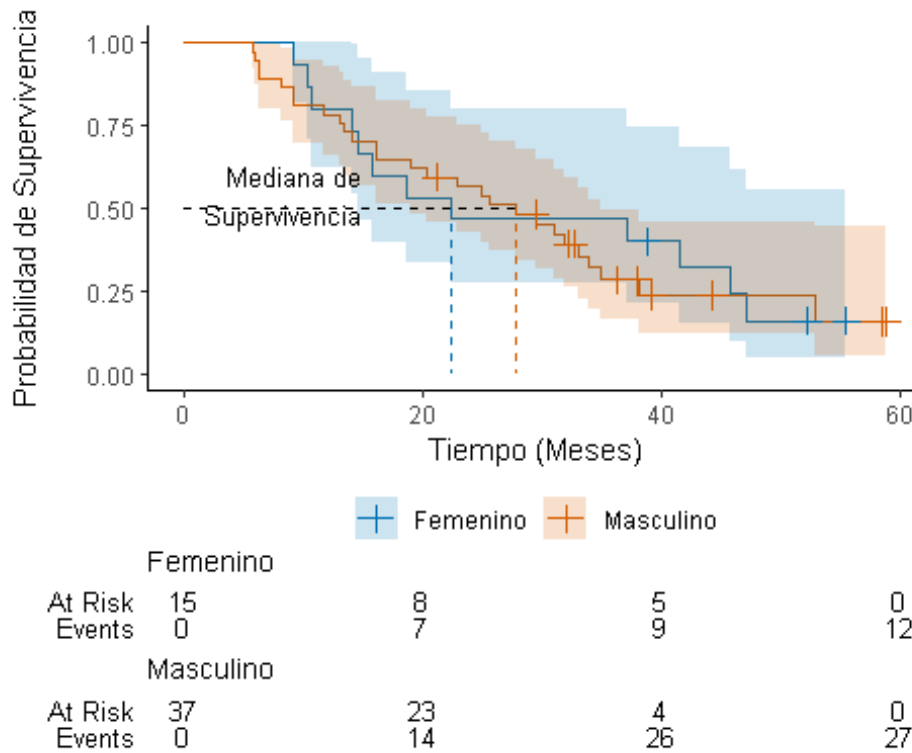


Figura 4. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico según sexo atendidos en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.

La evaluación de los niveles de AFP como predictor de la mortalidad global en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico evidenció ante el análisis de la curva ROC, contar con un área bajo la curva (AUC) de 0,63 (IC95%:0,45-0,82), lo cual no determina un aporte significativo ya que cuenta con solo un 63% de precisión y se considera adecuado cuando se consigue una precisión mayor al 85%.

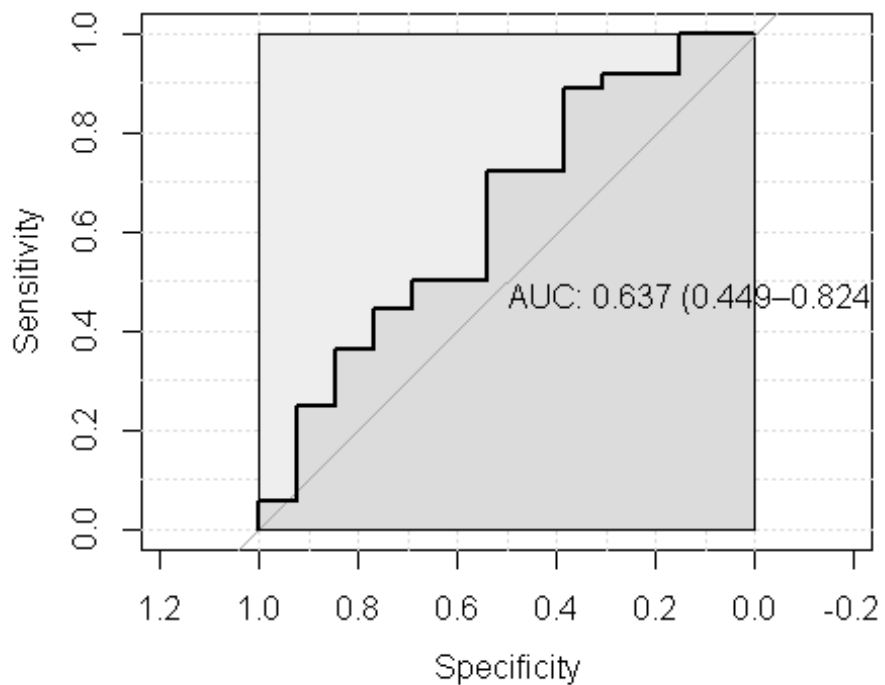


Figura 5. Evaluación de AFP para como prueba predictora de mortalidad global en pacientes con hepatocarcinoma irresecable o metastásico en centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. 2020-2022.

CAPÍTULO V

5.1 Discusión

El hepatocarcinoma representa una enfermedad oncológica en aumento en los últimos años, de acuerdo con los datos estadísticos del país se reporta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, además ha tenido un aumento en la mortalidad asociada a la neoplasia esto en probable relación con el diagnóstico de una enfermedad avanzada al momento del debut (15, 24).

Con mayor frecuencia se realizan estudios enfocados en este tema con el objetivo de dilucidar más claramente las causas del aumento del número de casos y mortalidad no solo en el país sino también a nivel mundial, además de la investigación de terapias cada vez más específicas para lograr un impacto en la supervivencia de estos pacientes (5, 7, 8).

Se desea conocer una mejor caracterización de la población ya que con el paso de los años las causas metabólicas apuntan a ser el principal motivo de los diagnósticos de hepatocarcinoma.

Debido al aumento de casos en Costa Rica se decidió realizar un estudio con datos de vida real de supervivencia y toxicidad relacionada con el uso de atezolizumab y bevacizumab en pacientes con hepatocarcinoma metastásico o irresecable, con el objetivo de evidenciar el impacto de esta terapia en la población costarricense.

Se incluye 52 pacientes, con un promedio de edad de 65 años, sin demostrarse una diferencia etaria significativa con lo reportado mundialmente en donde la mayoría de los casos se presenta a la edad de 66 años de acuerdo con los datos de GLOBOCAN 2022 y en estudios nacionales previos se había reportado una edad promedio de 64 años (16, 24). Además, el mayor porcentaje de pacientes se presentó con enfermedad metastásica o irresecable al momento del debut, esto en concordancia con el debut de la enfermedad en otras partes del mundo (24).

La mayoría de los pacientes eran residentes de la provincia de San José, lo cual puede estar relacionado con que en este lugar se concentra la mayor densidad poblacional y se cuenta con mayor acceso a los servicios de salud, con un

diagnóstico previo de NASH en más de un tercio de ellos. Se dejó claro que este es el principal factor de riesgo para el desarrollo del hepatocarcinoma en el medio, en relación con lo que se ha observado a nivel de Centroamérica en donde se reporta como principal causa en un 64% de los casos y a nivel mundial secundario al aumento de casos de obesidad en donde se ha descrito riesgo de un 30-90% de desarrollo de enfermedad de hígado graso con la consecuente inflamación y lesión de las células hepáticas (30, 39).

Como segunda causa se encuentra consumo de alcohol; sin embargo, en este caso no se logra establecer la cantidad de alcohol consumida ni el tiempo, además en varios de los casos se reporta consumo leve de alcohol. Se documentan muy pocos casos asociados al virus hepatitis por lo que este factor de riesgo no tiene tanto peso esto probablemente relacionado con la incorporación de la vacuna contra la hepatitis B en el esquema nacional desde el año 1989 (16). No se logra documentar relación con la aflatoxina B en el medio, en otros países de la región esta ya se ha establecido como un factor de riesgo al encontrarse una alta exposición a este toxina en la población, en Costa Rica mediante un convenio con la Universidad de Costa Rica se realiza muestreo en granos importados, se estableció de acuerdo con la legislación costarricense que el nivel máximo de aflatoxina para el maní importado correspondiera a 15 ug/kg y para otros granos como maíz, arroz, frijol, trigo y otros cereales el límite se estableció en 20 ug/kg (27, 28). Producto del programa de vigilancia para aflatoxina en Costa Rica, durante el período 2010-2016 se logró determinar una prevalencia del 1.8% para la presencia de aflatoxina en los alimentos balanceados utilizados en la alimentación del ganado lechero nacional, sin embargo, de momento no se cuenta con estudios que relacionen de forma clara los niveles de aflatoxina con el riesgo de hepatocarcinoma en el territorio (26, 29).

Los niveles de AFP valorados, al tener un área bajo la curva de 0.63 se consideran un mal predictor de mortalidad por no alcanzar un valor confiable, no se logra definir mediante este estudio que el valor de corte valorado de 400 ng/ml tenga una implicación sobre el pronóstico de los pacientes y no se logra relacionar este valor con la mortalidad del grupo valorado, esto probablemente secundario a que la

muestra poblacional era pequeña, por lo que no se descarta que, con una población más grande y un mayor tiempo de seguimiento, sí se logre definir un valor de corte de AFP que tenga implicaciones pronósticas.

Dentro de los casos analizados, llama la atención un único caso en el cual el uso de la terapia combinada de atezolizumab más bevacizumab terminó siendo una terapia puente hacia un trasplante hepático, con un óptimo resultado en la supervivencia, ya que este paciente a la fecha de corte del estudio permanecía vivo. En la literatura mundial se han hecho algunos reportes de casos de uso de este tratamiento sistémico como terapia puente con la posibilidad de reducir el tamaño tumoral y el grado de infiltración, se ha logrado llevar a cabo trasplantes hepáticos de donadores vivos con el posterior mantenimiento de terapias inmunosupresoras para prevenir el rechazo del injerto, con la gran limitación de la dificultad para obtener donadores compatibles y tiempos de espera prolongados (31, 32).

La gran mayoría de los pacientes experimentaron algún grado de toxicidad relacionada con el tratamiento, el mayor porcentaje corresponde a toxicidad grado 1 o 2; sin embargo, hubo toxicidad que llevó a eventos fatales para los pacientes secundaria a sangrados digestivos altos, el cual coincide con reportes documentados en estudios de otras regiones (33, 34, 35).

En cuanto al análisis de supervivencia global y libre de progresión se encuentra la limitante de que no se cuenta con un grupo comparador. Respecto a la supervivencia global se establece en el país en 25.5 meses posterior a una mediana de seguimiento de 25 meses, además se evidencia que al año de seguimiento un 79% de los pacientes permanecían vivos, esto en concordancia con múltiples estudios de vida real realizados en otros centros en donde incluso en algunos casos aun no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global, se debe hacer énfasis en que la población del presente estudio se mantuvo apegada al protocolo inicial del estudio Imbrave 150 ya que en otros estudios de vida real se reportan menores medianas de supervivencia global en poblaciones con distintas características basales como por ejemplo edad mayor, ECOG 2 o mayor compromiso de la función hepática. Los datos referentes a la supervivencia libre de progresión también son acordes con múltiples estudios de vida real, llamativamente

se observa una menor mediana en el sexo femenino, existe muy escasa literatura con datos de vida real referente a las diferencias en resultados basadas en el sexo; sin embargo, se puede proponer que esto se debe a diferencias biológicas entre ambos grupos (34, 35, 36, 37, 38).

Conclusiones

En pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma irresecable o metastásico, se logra demostrar una mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global similar a reportes a nivel internacional. En la separación por género se documenta una menor supervivencia para las mujeres sin lograr establecer una causa clara de esto y sin que este valor se considere estadísticamente significativo.

El espectro de la incidencia y la severidad de los eventos adversos observados en la combinación de atezolizumab más bevacizumab fueron consistentes con el perfil de toxicidad de base ya conocido para cada agente. La mayoría correspondieron a eventos adversos leves y manejables, en concordancia con los previamente demostrados en los estudios pivotaes, el sangrado digestivo alto representó la causa de eventos fatales.

Se pueden utilizar estos datos para justificar el costo efectividad de este tratamiento en la población del estudio.

Este es el primero en Costa Rica con datos de vida real que logran demostrar resultados positivos en supervivencia global y libre de progresión con un perfil de toxicidad no mayor a lo reportado en los estudios pivotaes en pacientes diagnosticados con hepatocarcinoma irresecable o metastásico.

Recomendaciones

Se debe recalcar la importancia del control metabólico en la población general debido al comportamiento que ha ido tomando el hepatocarcinoma en los últimos años en donde las enfermedades metabólicas apuntan a ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia, ampliar los estudios en cuanto al impacto de la aflatoxina B en la población, valorar a través de la continuidad de este estudio el posible causal de la menor supervivencia en la población femenina y establecer criterios de inclusión de programas de trasplante hepático en población expuesta a esta terapia debido al reporte de casos con impacto positivo.

Limitaciones

En cuanto a los datos de supervivencia, es difícil calcular el *Hazard*, ya que no se cuenta con un grupo de control, debido a que la población del estudio era pequeña no se logra establecer un valor de corte de AFP que correlacione con la mortalidad de los pacientes. Además, al ser un estudio retrospectivo no se puede inferir la información, existe el sesgo de pérdida de información clínica en algunos expedientes, la falta de documentación de factores clínicos o la falta de estratificación de la toxicidad con base en un sistema estandarizado. Otra limitación es que no se han reportado estudios de la relación de esta enfermedad con la aflatoxina B en el país y aun no se han hecho reporte de casos de la relación del hepatocarcinoma con la enfermedad metabólica del hígado. Desafortunadamente, en un inicio esta terapéutica no se encontraba dentro de la lista oficial de medicamentos de la CCSS por lo que algunos pacientes tuvieron atrasos de los tratamientos, lo cual podría haber afectado el desempeño del mismo.

Bibliografia

1. Breder, V. V., Vogel, A., Merle, P., Finn, R. S., Galle, P. R., Zhu, A. X., Cheng, A.-L., Feng, Y.-H., Li, D., Gaillard, V. E., Li, L., Nicholas, A., & Lencioni, R. (2021). IMbrave150: Exploratory efficacy and safety results of hepatocellular carcinoma (HCC) patients (pts) with main trunk and/or contralateral portal vein invasion (Vp4) treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in a global Ph III study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), 4073–4073. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4073
2. Cheng, A.-L., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P., Ducreux, M., Zhu, A., Kim, T.-Y., Kudo, M., Breder, V., Merle, P., Kaseb, A., Li, D., Verret, W., Xu, Z., Hernandez, S., Liu, J., Huang, C., Mulla, S., Lim, H. Y., & Finn, R. (2019). IMbrave150: Efficacy and safety results from a ph III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of Oncology*, 30, ix186–ix187. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz446.002>
3. Ducreux, M., Zhu, A. X., Cheng, A.-L., Galle, P. R., Ikeda, M., Nicholas, A., Verret, W., Li, L., Gaillard, V. E., Lencioni, R., & Finn, R. S. (2021). IMbrave150: Exploratory analysis to examine the association between treatment response and overall survival (OS) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), 4071–4071. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4071
4. Finn, R. S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P. R., Ducreux, M., Kim, T.-Y., Kudo, M., Breder, V., Merle, P., Kaseb, A. O., Li, D., Verret, W., Xu, D.-Z., Hernandez, S., Liu, J., Huang, C., Mulla, S., Wang, Y., Lim, H. Y., ... Cheng, A.-L. (2020).

- Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 382(20), 1894–1905.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1915745>
5. Gomaa, A. I., Khan, S. A., Toledano, M. B., Waked, I., & Taylor-Robinson, S. D. (2008). Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14(27), 4300.
<https://doi.org/10.3748/wjg.14.4300>
 6. Kudo, M. (2020). A New Era in systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. *Liver Cancer*, 9(2), 119–137. <https://doi.org/10.1159/000505189>
 7. Liu, X., Lu, Y., & Qin, S. (2021). Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies. *Future Oncology (London, England)*, 17(17), 2243–2256.
<https://doi.org/10.2217/fon-2020-1290>
 8. Marín-Zuluaga, J. I. (2022). Terapias sistémicas en carcinoma hepatocelular: secuencia de tratamientos. *Hepatología*, 3(1), 57–71.
<https://doi.org/10.52784/27112330.148>
 9. No title. (s/f). *Aacrjournals.org*. Recuperado el 22 de septiembre de 2023, de <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/7/1836/671918/FDA-Approval-Summary-Atezolizumab-Plus-Bevacizumab>
 10. Rizzo, A., Frega, G., Ricci, A. D., Palloni, A., Tavolari, S., & Brandi, G. (2021). Safety profile of immune checkpoint inhibitors versus sorafenib as first-line treatment in advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American*

- Society of Clinical Oncology, 39(3_suppl), 315–315.
https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.315
11. Salem, R., Li, D., Sommer, N., Hernandez, S., Verret, W., Ding, B., & Lencioni, R. (2021). Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma: Results from the IMbrave150 trial. *Cancer Medicine*, 10(16), 5437–5447. <https://doi.org/10.1002/cam4.4090>
12. (S/f-a). *Journal-of-hepatology.eu*.
[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(22\)00079-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(22)00079-4/fulltext)
13. (S/f-b). *Journal-of-hepatology.eu*.
[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02241-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02241-8/fulltext)
14. (S/f-c). *TheLancet.com*.
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00151-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00151-0/fulltext)
15. Analisis de Incidencia y Mortalidad por Cáncer [Internet]. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud; 2022. Available from:
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>
16. *CARCINOMA HEPATOCELULAR EN COSTA RICA: INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN LOS HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN DE LA SEGURIDAD SOCIAL*. (s/f). Ucr.ac.cr. Recuperado el 28 de febrero de 2024, de <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/50834/50601>

17. Alejandro C, Percy G, Jack M. Epidemiological patterns of common cancers in Costa Rica: An overview up to 2020. *Open J Soc Sci* [Internet]. 2023 [citado el 9 de abril de 2024];11(06):500–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4236/jss.2023.116033>
18. DeVita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 12th Edition. Chapter 36, Cancer of the liver.
19. [Paul S, Dhamija E, Kedia S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: An increasing concern. *Indian J Med Res* \[Internet\]. 2019 \[citado el 9 de abril de 2024\];149\(1\):9. Disponible en: \[http://dx.doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1456_17\]\(http://dx.doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1456_17\)](#)
20. Los Institutos Nacionales de Salud [Internet]. Los Institutos Nacionales de Salud. [citado el 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://salud.nih.gov>
21. [ECOG performance status scale \[Internet\]. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. 2021 \[citado el 9 de abril de 2024\]. Disponible en: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>](#)
22. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)*. (s/f). Cancer.gov. Recuperado el 10 de junio de 2024, de https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
23. Adžić, G., Prejac, J., Librenjak, N., Kekez, D., Goršić, I., & Pleština, S. (2023). P-282 Atezolizumab and bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma – a single-center experience. *Annals of Oncology*, 34, S115. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.338>

24. *Cancer Today*. (s/f). iarc.fr. Recuperado el 10 de junio de 2024, de https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population&cancers=11&populations=152_170_188_192_214_218_222_254_312_32_320_328_332_340_388_44_474_484_52_558_591_600_604_630_662_68_740_76_780_84_858_862&multiple_populations=1
25. Kim, S., Lee, S. Y., Park, Y. G., Kim, H.-D., Lee, J. J. X., Ryu, M. H., Ryoo, B.-Y., Tai, D. W. M., & Yoo, C. (2023). 989P Disease etiology and efficacy outcomes with atezolizumab plus bevacizumab (atezo-bev) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Multinational retrospective analysis. *Annals of Oncology*, 34, S609–S610. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2133>
26. Derling José Pichardo-Matamoros, Jorge Alberto Elizondo-Salazar (2020) Impacto de aflatoxinas B1/M1 sobre el bienestar de las vacas lecheras y su presencia en productos lácteos. *Nutrición Animal Tropical* 14 (2): 156-186. Julio-Diciembre, 2020.
27. Bogantes- Ledezma P, Bogantes-Ledezma D, Bogantes- Ledezma S. Aflatoxinas. *Acta méd costarric* [Internet]. 2004 [citado el 17 de junio de 2024];46(4):174–8. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022004000400004
28. Pgrweb.go.cr. [citado el 17 de junio de 2024]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=54630&nValor3=59852&strTipM=TC

29. Ledezma DB. Impacto de las micotoxinas sobre la calidad de los productos agrícolas [Internet]. Mag.go.cr. [citado el 17 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.mag.go.cr/acerca_del_mag/programas/pitta-frijol-Diego-Bogantes-Presentacion-Micotoxinas.pdf
30. NASH y cáncer de hígado: el nuevo titular del cáncer [Internet]. Asscat-hepatitis.org. [citado el 17 de junio de 2024]. Disponible en: <https://asscat-hepatitis.org/nash-y-cancer-de-higado-el-nuevo-titular-del-cancer/>
31. Chouik Y, Erard D, Demian H, Schulz T, Mazard T, Hartig-Lavie K, et al. Case Report: Successful liver transplantation after achieving complete clinical remission of advanced HCC with Atezolizumab plus Bevacizumab combination therapy. Front Immunol [Internet]. 2023 [citado el 22 de junio de 2024];14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37377975/>
32. liver trasplant post atezolizumb plus bevacizumab in liver cancer - Google Search [Internet]. Google.com. [citado el 22 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=liver+trasplant+post+atezolizumb+plus+bevacizumab+in+liver>
33. Stella L, Ponziani F, Santopaolo F, Hollande C, Gasbarrini A, Sidali S, et al. Efficacy and safety of atezolizumab and bevacizumab in the real-world treatment of Child Pugh B patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. 2023;78:S578–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278\(23\)01379-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278(23)01379-x)
34. Rossari F, Tada T, Shimose S, Kudo M, Yoo C, Cheon J, et al. 185P Disease etiology impact on outcomes of hepatocellular carcinoma patients treated with atezolizumab plus bevacizumab: A real-world, multicenter study. Ann Oncol

[Internet]. 2023;34:S1547. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.764>

35. Analysis of Immune-Related Adverse Events and Time-to-Treatment Discontinuation of

Atezolizumab and Bevacizumab in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Cohort

Study. Nam, Heechul; Han, Ji Won; Lee, Soon Kyu; Yang, Hyun; Lee, Hae Lim; Sung, Pil Soo; Kim, Hee Yeon; Song, Myeong Jun; Kwon, Jung Hyun; Chang, U Im; Kim, Chang Wook; Bae, Si Hyun; Choi, Jong Young; Yoon, Seung Kew; Yang, Jin Mo; Jang, Jeong Won. Publication info: Liver Cancer, suppl. Supplement 1 12 : S95. S. Karger AG. (Dec 2023)

36. Wang B-C, Kuang B-H, Lin G-H. Lenvatinib versus atezolizumab plus bevacizumab in the first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of real-world studies. Target Oncol [Internet]. 2024;19(2):203–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-024-01035-2>

37. Gao X, Zhao R, Ma H, Zuo S. Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab treatment for advanced hepatocellular carcinoma in the real world: a single-arm meta-analysis. BMC Cancer [Internet]. 2023;23(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-023-11112-w>

38. Balcar L, Scheiner B, Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Pomej K, Roig MB, et al. A meta-analysis and real-world cohort study on the sex-related differences in efficacy and safety of immunotherapy for hepatocellular carcinoma. JHEP Rep [Internet]. 2024;6(2):100982. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100982>

39. Vargas F, Lynch M, Castro M, Carvajal A, Cob E, Alvarado V, et al. P- 23 hepatocellular carcinoma in central America: Epidemiology of a Costa Rican cohort.

Ann Hepatol [Internet]. 2024;29(101210):101210. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101210>