

Trabajo Final de Grado 6º Medicina

Servicio Radiología Intervencionista

HCU Lozano Blesa

Director: de Gregorio Ariza, Miguel Ángel



Universidad Zaragoza

QUIMIOEMBOLIZACIÓN EN EL HEPATOCARCINOMA

Junio, 2015

Autora: Alonso Lorenzo, Sara

6º Medicina. Grupo I

Universidad Zaragoza

Este trabajo ha sido aceptado en la Revista de Intervencionismo, con fecha mayo 2015, siendo la autora principal Sara Alonso Lorenzo.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincera gratitud a todo el equipo del servicio de Radiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, grandes profesionales y mejores personas. Sin vuestro apoyo y ayuda no habría sido posible realizar este trabajo.

A mi familia y amigos por el apoyo incondicional a lo largo de estos 6 años.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Revisión de los conocimientos.....	4
Hipótesis. Objetivos.....	9
Material y métodos.....	10
Resultados.....	14
Discusión.....	21
Bibliografía.....	24

RESUMEN

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) se define como la neoplasia maligna primaria del hígado más frecuente, con origen en los hepatocitos, siendo una causa importante de muerte a nivel mundial. Las estrategias de tratamiento varían en función del estadio de la enfermedad, de la función hepática y de las comorbilidades del paciente.

En esta revisión nos centraremos en la quimioembolización transarterial (TACE) como arma terapéutica empleada en pacientes con HCC en estadio intermedio (BCLC; Barcelona Clinic Liver Cancer).

Objetivo: Valorar la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma tratado con quimioembolización transarterial en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU) en el periodo comprendido entre febrero de 2010 y mayo de 2015.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión bibliográfica del HCC y de la TACE, así como revisión de la base de datos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de 38 pacientes con HCC tratados con quimioembolización transarterial, valorando la supervivencia de los mismos y la respuesta al tratamiento mediante pruebas de imagen.

Resultados: 38 pacientes recibieron quimioembolización transarterial en el HCU entre febrero de 2010 y mayo de 2015. La etiología más frecuente de la cirrosis fue VHC+ (47,4%). El diagnóstico de HCC se realizó mediante pruebas no invasivas (angioTAC) en el 81,58% de los pacientes. El número mínimo de sesiones de TACE fue 1 y un 50% de los pacientes (19/38) habían recibido terapia complementaria a la TACE. Tras la segunda TACE, se valoró la respuesta al tratamiento mediante los criterios mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), contando con un total de 33 pacientes, obteniéndose en un 34,1% una respuesta completa. En aquellos pacientes que recibieron más de 2 TACEs (27), se produjo remisión completa en el 25%. La supervivencia fue mayor en aquellos pacientes que recibieron 2 o más de 2 TACEs respecto a los que recibieron 1 sola sesión (Log-Rank 0,018). Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes que se sometieron a TACE como tratamiento único (Log-Rank 0,018) o TACE más TOH (Trasplante Ortotópico Hepático) (Log-Rank 0,011) respecto a los que recibieron TACE junto con tratamiento ablativo.

Conclusiones: La TACE mejora la supervivencia de los pacientes en estadio B de la BCLC o estadio A no candidatos a cirugía ni ablación y ayuda a evitar la progresión de la enfermedad en aquellos que se encuentran en lista de espera para TOH.

Palabras clave: Hepatocarcinoma. Quimioembolización transarterial (TACE). Supervivencia. mRECIST.

ABSTRACT

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is defined as the most common primary malignancy liver's neoplasia, originated in the hepatocytes, being a frequent cause of death worldwide. Treatment strategies are different, depending on the stage of the disease, the liver function and the patient's comorbidities.

This review will be focused on transarterial chemoembolization (TACE) as a therapeutic weapon used in patients with mid-stage HCC (BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer).

Aims: To evaluate the survival of patients with HCC treated with transarterial chemoembolization (TACE) in the Clínico Universitario Lozano Blesa Hospital from February 2010 to May 2015.

Methods: A literature review of HCC and TACE has been conducted, as well as a review of the database of Clínico Universitario Lozano Blesa Hospital of 38 patients with HCC treated with transarterial chemoembolization, assessing the survival and treatment response by imaging tests.

Results: 38 patients received transarterial chemoembolization in the HCU from February 2010 to May 2015. The most frequent etiological agent of cirrhosis was HCV (47.4%). HCC diagnosis was performed by noninvasive testing (dynamic computed tomography) in 81.58% of patients. The minimum number of sessions was 1, and 60.6% of patients (23/38) have received complementary therapy to TACE. After the second TACE, treatment response was evaluated by the mRECIST criteria (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), with a total of 33 patients, with 34.1% complete response assessed. In those patients who received more than 2 TACEs (27) there was a complete remission in 25%. Survival was higher in patients who received 2 or more than 2 TACEs compared with those receiving 1 single session (Log-Rank 0.018). Statistically significant differences in survival were observed in patients who underwent TACE alone (Log-Rank 0.018) or liver transplant + TACE (Log-Rank 0.011) compared to those receiving ablative treatment + TACE.

Conclusions: TACE improves the survival of patients with stage B of the BCLC, or stage A, who are not candidates for surgery or ablation and helps prevent the progression of the disease on those who are waiting for liver transplant.

Key words: Hepatocellular carcinoma. Transarterial chemoembolization (TACE). Survival. mRECIST.

INTRODUCCIÓN

Los alumnos de sexto curso de medicina de la Universidad de Zaragoza hemos sido los pioneros en cuanto a la realización de un Trabajo Final de Grado (TFG), pues somos la primera promoción de médicos de esta facultad en la que se ha implantado esta modalidad como método de evaluación previo a la obtención del título.

De entre todos los departamentos que se nos ofertaron, Radiología acaparó toda mi atención desde un primer momento; tenía ganas de complementar los conocimientos adquiridos durante la carrera y ampliarlos todo lo posible, ya que al ser un área que engloba casi todas las ramas de la medicina constituye una fuente extraordinaria de aprendizaje.

Decidí hacer mi trabajo con el profesor Miguel Ángel de Gregorio, pues conocía su devoción por la Radiología Intervencionista, así como sus importantes aportaciones a este campo, considerando que el realizar mi trabajo con él y su equipo podría contribuir muy positivamente a mi formación.

De entre todos los temas que nos ofreció, hubo uno que desde el principio me gustó: “Quimioembolización en el HCC”, pues aunaba, además de radiología, oncología y digestivo, áreas de la medicina por las que tengo especial predilección, convirtiéndose finalmente en el tema de mi TFG.

Debo decir que durante todo el proceso de realización del trabajo he disfrutado con lo que hacía, aunque también es cierto que ha sido una tarea laboriosa. Además, he recibido ayuda en todo momento por parte, tanto de mi tutor como del resto del equipo, por lo que me he sentido muy respaldada y apoyada.

Este trabajo es por tanto fruto del trabajo y dedicación de meses, con un resultado muy satisfactorio para mí, tanto a nivel personal como profesional.

REVISIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS

El HCC es la neoplasia hepática más frecuente, causando un elevado número de muertes a nivel mundial. A pesar de los numerosos avances en este campo, muchas veces no se consigue llegar a un diagnóstico en una fase temprana de la enfermedad, siendo el tratamiento paliativo o el sintomático las únicas opciones que se pueden ofrecer a los pacientes. ^(1,2,3)

El HCC es una neoplasia de presentación universal, pero su incidencia sufre variaciones geográficas, ocurriendo la mayoría de casos en países en vías de desarrollo. Es más frecuente en varones y la edad de presentación suele ser entre la sexta y séptima décadas de la vida. ⁽²⁾

Los factores de riesgo más conocidos son infección crónica por virus B, al que se le atribuye cierto poder oncogénico, la infección crónica por el virus C, cuyo mecanismo reside en la reacción inflamatoria contra el virus de los hepatocitos, las toxinas ambientales (como la aflatoxina y las aguas contaminadas), el enolismo, (que predispone a cirrosis), cirrosis hepática de otro origen (hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, autoinmune, etc.), esteatohepatitis no alcohólica y diabetes mellitus. ⁽²⁾

Generalmente el HCC es asintomático. Debido a que la mayor parte se desarrollan sobre un hígado cirrótico, el paciente puede padecer los síntomas propios de la cirrosis. ⁽²⁾ Existen una serie de manifestaciones clínicas que nos permiten sospechar el padecimiento de un HCC en el curso clínico de una cirrosis, como son dolor continuo y gravativo en el hipocondrio derecho, pérdida progresiva de peso, fiebre de origen no aclarado, hemoperitoneo agudo, crisis paroxísticas de disnea (microembolismos pulmonares), dolores óseos generalizados (metástasis), poliglobulia (eritropoyetín dependiente), hipocalcemia (parathormona dependiente), hipoglucemia (insulín-dependiente), diarrea crónica. Un porcentaje mínimo de pacientes, cuyo HCC se desarrolla sobre un hígado sano, puede presentar síntomas inespecíficos del tipo dolor, pérdida de peso, masa palpable, etc. ⁽⁴⁾

La aplicación de programas de detección precoz mediante ecografía abdominal cada 6 meses en pacientes cirróticos ha permitido avanzar el diagnóstico de la enfermedad y con ello, la aplicación de tratamientos en estadios más precoces, mejorando así el pronóstico de los pacientes. Por el contrario, la AFP (Alfa-fetoproteína) tiene poca utilidad como técnica de cribado y no se recomienda su empleo, si bien es cierto que puede tener papel como factor pronóstico una vez establecido el diagnóstico de HCC. ⁽¹⁾

Para el diagnóstico de HCC disponemos de técnicas radiológicas no invasivas y hallazgos histológicos. Para nódulos >1 cm el gold estándar es el TAC/RM abdominal con contraste. El HCC, debido a su peculiar vascularización, recibe la mayor parte del flujo sanguíneo a través de la arteria hepática, al contrario que el parénquima hepático normal, cuyo principal aporte viene dado por la vena porta. Por ello, el comportamiento

del HCC en estudios de imagen dinámicos se traduce en una lesión hipercaptante de contraste en fase arterial, seguido de un aclaramiento o lavado del mismo en fases venosas portales. ⁽¹⁾

El algoritmo actualmente recomendado para el diagnóstico de CHC se recoge en la figura 1. Para nódulos <1 cm se recomienda seguimiento estrecho cada 3 meses mediante ecografía. Para los que son >1 cm se recomienda la realización de TAC o RM dinámica; si presenta un comportamiento vascular típico de HCC en cualquiera de esas técnicas, se confirmaría el diagnóstico y no se precisarían más pruebas. Si el comportamiento no es típico en alguna de esas pruebas sería necesario realizar una segunda prueba (TAC o RM dinámica) y si presenta un comportamiento típico se confirmaría el diagnóstico. Si por el contrario, persistiera un patrón atípico sería necesario la realización de una biopsia. ⁽⁵⁾

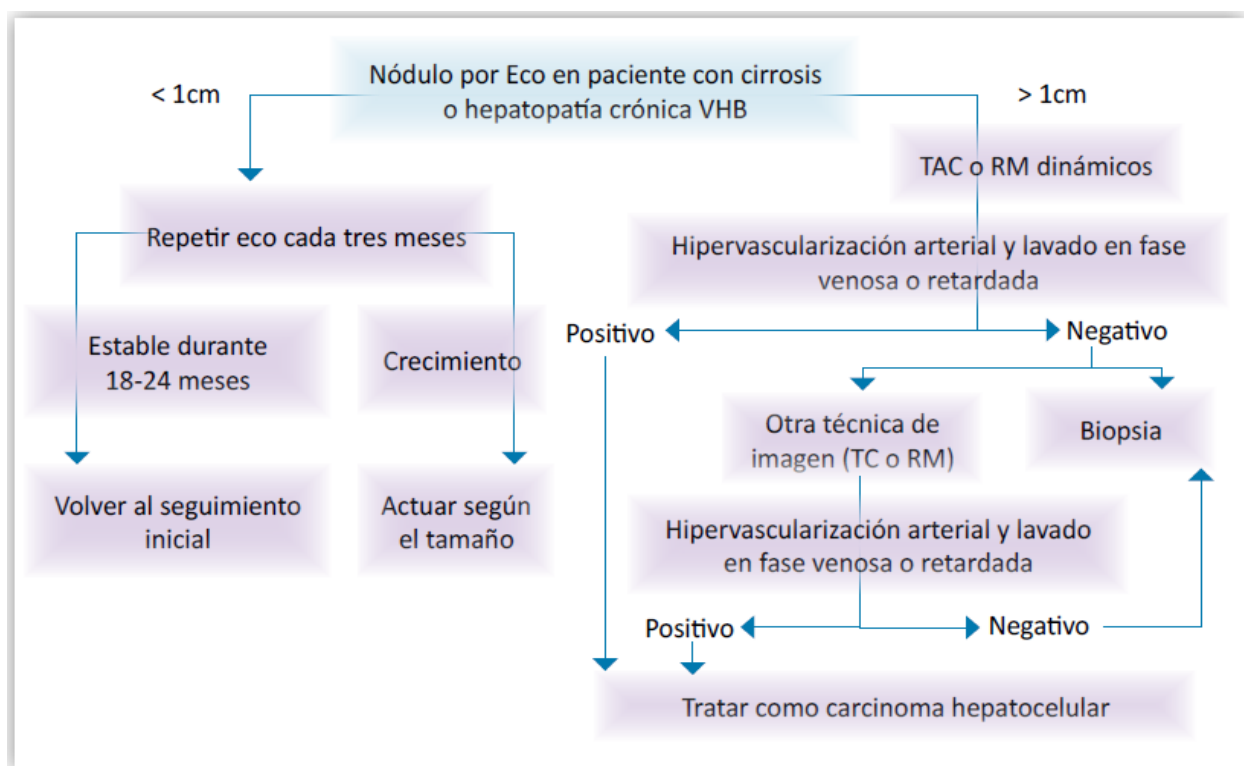


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para estudio de un nódulo. Tomado de Asociación Española de Gastroenterología. ⁽¹⁾

Es importante tener presente que estos criterios diagnósticos de imagen son únicamente válidos para pacientes con cirrosis establecida o en aquellos con hepatitis B crónica sin cirrosis totalmente establecida, en los que la probabilidad de HCC es alta. Para nódulos sobre hígados no cirróticos, donde la probabilidad es baja, no serían aplicables y sería necesario la realización de una biopsia para llegar a un diagnóstico concluyente.

Sin embargo, debemos tener presente que una biopsia negativa no descarta necesariamente el diagnóstico de HCC, ya que su rendimiento diagnóstico,

especialmente en nódulos pequeños, no es óptimo. En estos casos se recomienda un seguimiento por técnicas de imagen cada 3-6 meses hasta que el nódulo desaparezca, aumente de tamaño o cambie su patrón radiológico. Si el nódulo aumenta de tamaño pero continua presentando un patrón atípico se recomienda una segunda biopsia. ⁽⁵⁾

En el HCC el pronóstico no solo viene dado por la extensión tumoral, sino también por la función hepática y el estado general del paciente.

Existen más de 8 clasificaciones pronósticas, lo que refleja la gran heterogeneidad del HCC. Sin embargo, el sistema de clasificación de Barcelona (BCLC) es el único que ha demostrado clasificar adecuadamente a pacientes en todos los estadios evolutivos y vincular cada estadio de la enfermedad con el tratamiento indicado y la supervivencia estimada. ⁽³⁾ Básicamente divide a los pacientes en cinco categorías: ^(1,3)

- **BCLC 0 (estadio muy inicial):** Pacientes con tumores únicos hasta 2 cm de diámetro máximo, con función hepática conservada.
- **BCLC A (estadio inicial):** Pacientes con tumores únicos, o tumores múltiples hasta un máximo de 3 nódulos que no sobrepasen los 3 cm, con función hepática conservada. También se incluyen en este estadio aquellos pacientes con alteración de la función hepática que son tributarios de trasplante y lo reciben, ya que su pronóstico una vez trasplantados sería excelente. Estos pacientes (al igual que aquellos con estadio BCLC 0) pueden beneficiarse de tratamientos potencialmente curativos.
- **BCLC B (estadio intermedio):** Pacientes con tumores grandes o aquellos multinodulares que sobrepasen los 3 cm o que tengan más de 3 nódulos, y con función hepática preservada. En estos pacientes la quimioembolización ha demostrado mejorar su supervivencia y es el tratamiento recomendado.
- **BCLC C (estadio avanzado):** Se incluyen aquellos pacientes con función hepática relativamente preservada, que sin estar en una situación terminal, presentan un perfil tumoral invasivo o presentan sintomatología leve relacionada con su neoplasia (ECOG PS 1-2; Eastern Cooperative Oncology Group; Performance Status). En estos pacientes el único tratamiento que hasta la fecha ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia es Sorafenib.
- **BCLC D (estadio terminal):** En este grupo se incluyen aquellos pacientes con función hepática muy deteriorada o con marcado deterioro del estado general (ECOG PS 3-4). Estos pacientes deberían recibir exclusivamente tratamiento sintomático.

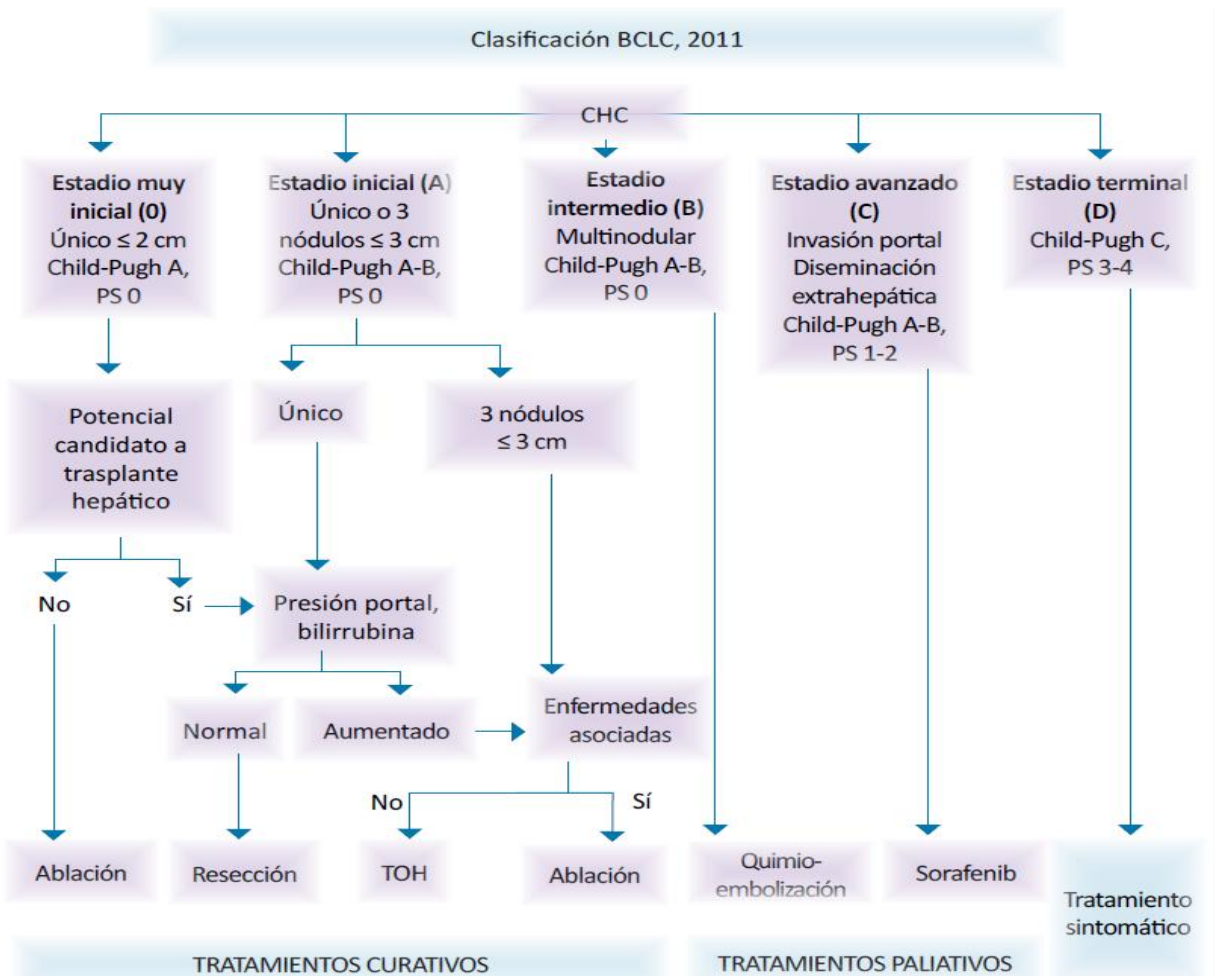


Figura 2. Clasificación de la BCLC. Tomado de Asociación Española de Gastroenterología. ⁽¹⁾

En el HCC localizado la base del tratamiento con intención curativa es la cirugía, siendo la hepatectomía parcial y el trasplante hepático las opciones disponibles. Desde un punto de vista puramente oncológico, el trasplante hepático sería la mejor opción para estos pacientes por no verse limitada por la función hepática, tener un menor riesgo de recurrencia y ofrecer cifras de supervivencia excelentes. Sin embargo el número de órganos es limitado, por lo que la resección sigue siendo el tratamiento de elección en los candidatos óptimos, que son aquellos pacientes con HCC sobre hígado sano o pacientes cirróticos con tumores únicos, buena función hepática y sin hipertensión portal clínicamente significativa. En el resto de pacientes con HCC inicial, el trasplante es la opción que ofrece mejores resultados y la mejor sobrevida, siempre y cuando se cumplan los criterios de MILAN (1 lesión < 5 cm o 2-3 lesiones todas < 3 cm, en ausencia de invasión vascular macroscópica o diseminación extrahepática). ^(1,3)

Para optimizar la adjudicación de órganos, desde 2002 se emplea el sistema MELD (Model for End-stage Liver Disease), cuya utilidad en el trasplante hepático es la de actuar como índice de priorización de los pacientes en lista de espera y obtener una justa distribución de los órganos obtenidos. El MELD selecciona de forma objetiva a los pacientes cirróticos con riesgo alto de fallecer a los 3 meses y por tanto permite saber

de entre los pacientes en lista de espera, quienes realmente necesitan antes un trasplante. ^(1,6)

Para aquellos pacientes en estadio inicial (BCLC A) que no son candidatos a resección o trasplante, la ablación tumoral mediante técnicas basadas en la modificación de temperatura (calor: radiofrecuencia -RF-, microondas; frío: crioablación) o inyección de sustancias (etanol -OH-, ácido acético), ha demostrado ser útil en el control de la enfermedad con pocos efectos secundarios. ^(1,3)

En los pacientes con estadio intermedio (BCLC B) la quimioembolización ha demostrado mejorar la supervivencia. Se trata de una técnica en la que se administra quimioterapia por vía intraarterial con embolización de la arteria nutricia tumoral. ⁽¹⁾

La radioembolización es un tratamiento experimental que consiste en la administración de partículas radioactivas por vía intraarterial. Parece que podría tener una supervivencia similar a la obtenida tras TACE o Sorafenib, aunque esto no ha sido evaluado mediante ensayos clínicos aleatorizados ^(1,7). De utilidad sobre todo en el HCC difuso.

En cuanto a la quimioterapia sistémica, aplicable a pacientes en estadio avanzado (BCLC C), el único fármaco que ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia es el Sorafenib. ⁽¹⁾

Por último, los pacientes en estadio terminal (BCLC D) recibirán únicamente tratamiento sintomático. ⁽¹⁾

Se debe tener en cuenta que la quimioembolización es una técnica cuya principal indicación recae en pacientes con estadio B de la BCLC. Sin embargo su uso se está extendiendo como tratamiento puente a trasplante con el fin de evitar la progresión de la enfermedad mientras el paciente se encuentra en lista de espera. También se emplea en ocasiones en tratamiento combinado con la ablación tumoral mediante radiofrecuencia o etanol o tras el fracaso de las mismas, así como recidiva tras hepatectomía parcial.

HIPÓTESIS

La quimioembolización transarterial mejora la supervivencia en pacientes con HCC en estadio B (BCLC).

OBJETIVOS

1. Valorar la supervivencia de los pacientes tratados con 1 TACE, 2 TACEs y >2 TACEs.
2. Valorar si existe correlación entre el grado Child-Pugh y la puntuación obtenida en la escala MELD con la supervivencia.
3. Valorar si la combinación de TACE junto con otros procedimientos, como trasplante hepático o técnicas percutáneas, se acompaña de un aumento en la supervivencia.
4. Valorar la respuesta tumoral al tratamiento mediante los criterios mRECIST.
5. Revisar las posibles indicaciones de la quimioembolización (subgrupos de pacientes: trasplante hepático, alcoholización, radiofrecuencia).

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes tratados mediante quimioembolización transarterial en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU, Zaragoza) desde febrero de 2010 a mayo de 2015.

Se registraron un total de 38 pacientes, 31,6% mujeres, 68,4% varones, con una edad media de 66,11 años.

Como criterios de inclusión, se analizó a todo paciente que cumpliera las siguientes características: (1) HCC diagnosticado mediante histología o por criterios de imagen no invasivos. (2) pacientes con HCC en estadio inicial que no fueron candidatos para resección, trasplante, ablación o que estas técnicas hubieran fallado o tras recidiva de la neoplasia. (3) pacientes con estadio B de la BCLC. (4) hígado normal o cirrosis compensada con función hepática preservada. (5) ECOG 0. (6) adecuado perfil de coagulación. (7) adecuada función hepática. (8) función renal adecuada.

Se excluyó cualquier paciente que tuviese: (1) trombosis portal o flujo hepátofugo. (2) función hepática deteriorada. (3) contraindicación para procedimientos endovasculares arteriales. (4) contraindicación para la administración de quimioterápicos (Doxorrubicina).

Materiales

Se diseñó una base de datos en el programa Excel 2010 (Microsoft Corporation) (Anexo 1), con el fin de recopilar la información de los 38 pacientes incluidos en el estudio, tratados mediante quimioembolización transarterial en el servicio de Radiología Intervencionista del HCU durante el periodo comprendido entre febrero de 2010 y mayo de 2015.

En ella se contemplaron datos relativos al paciente como la edad, el sexo, tipo de cirrosis, realización o no de biopsia, presencia/ausencia de hipertensión portal, parámetros analíticos como cifras de bilirrubina (Bi), AFP, albúmina, creatinina, coagulación, así como presencia/ausencia de ascitis y/o encefalopatía y fecha de fallecimiento. Gracias a estos datos fue posible calcular el Child-Pugh y el MELD de cada paciente. También se registró el número de nódulos y tamaño de los mismos. Asimismo, se revisaron datos relativos al procedimiento, como el número de sesiones de TACE recibidas por cada paciente, la dosis de quimioterápico administrada en cada sesión y si estos habían recibido antes, durante o tras las sesiones de TACE otros tratamientos, así como la existencia de complicaciones después de los mismos.

A través del sistema informático Intranet se ha accedido, previa obtención del consentimiento, a la historia clínica electrónica de todos los pacientes para obtener los datos de interés. También fue necesario revisar 3 historias clínicas físicas para poder completar la recogida de los datos.

Se analizaron todas las imágenes radiológicas, para lo cual se contó con la ayuda de un radiólogo experto en la materia que analizó y completó, utilizando el sistema informático PACS (Picture Archiving and Communication System), los informes radiológicos en relación con la clasificación mRECIST y valorar así la respuesta al tratamiento.

Con los datos recogidos se completó la base de datos en el programa Excel 2010 (Microsoft Corporation) y se realizó el análisis estadístico de los mismos mediante el programa informático SPSS versión 21 para Macintosh (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Métodos

Los pacientes seleccionados fueron tratados mediante TACE (Anexo 2) en el periodo comprendido entre febrero de 2010 y mayo de 2015 en el HCU de Zaragoza.

Se han estudiado distintas variables que pudieran influir en la supervivencia de los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quimioterápico intraarterial:

- Se cuantificaron diferentes parámetros analíticos que incluían bilirrubina, albúmina, creatinina, AFP, INR (International Normalized Ratio) y tiempo de protrombina, así como la presencia/ausencia de ascitis, encefalopatía y/o hipertensión portal.

Gracias a estos datos fue posible calcular el Child-Pugh y el MELD de cada paciente.

También se calculó el ECOG inicial y post-TACE de cada paciente, así como la presencia de comorbilidades.

- Se valoró la etiología de la cirrosis, clasificando a los pacientes en 4 grupos: Grupo 1: VHC +, Grupo 2: VHB +, Grupo 3: alcohol y Grupo 4: mixta.
- Se clasificó a los pacientes utilizando la variable número de nódulos y sumatoria de tamaño total de dichos nódulos y se valoró la respuesta terapéutica al TACE según los criterios de mRECIST.
 - Variable sumatorio de nódulos: Se cuantificó mediante TAC abdominal en fase arterial el realce de dichas lesiones, registrando el número de lesiones y el tamaño total de cada nódulo, en caso de que fuesen lesiones medibles. Al obtener la cuantificación de los nódulos se realizó una sumatoria total en base a su diámetro máximo. Clasificamos a los pacientes en 4 grupos en función del número de nódulos: Grupo 1: 1 nódulo, Grupo 2: 2 nódulos, Grupo 3: 3 nódulos <9 cm, Grupo 4: multinodular.

- En cuanto a la valoración de la respuesta tumoral a la TACE mediante pruebas de imagen dinámicas, en nuestro centro la técnica empleada fue el angioTAC, obteniendo imágenes en fase arterial y venosa precoz y tardía. Se recomienda su análisis mediante los criterios mRECIST; la respuesta tumoral valorada mediante estos criterios se ha asociado con la supervivencia de los pacientes.⁽¹⁰⁾ De acuerdo con ellos, se contemplaron 4 tipos de respuesta: ^(13,14)
 - Respuesta completa: Desaparición de cualquier realce tumoral en todas las lesiones diana.
 - Respuesta parcial: Al menos un 30% de disminución en la suma de los diámetros de las lesiones diana viables (aquellas que realzan en fase arterial), tomando como referencia la suma de los diámetros de base de las lesiones diana.
 - Progresión de la enfermedad: Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana viables, tomando como referencia la menor suma de los diámetros de las lesiones viables, registrado desde el inicio del tratamiento.
 - Enfermedad estable: Todos los casos que no cumplen los criterios de respuesta parcial o progresión de la enfermedad.
- Se registró la fecha de fallecimiento de los pacientes y la causa de la misma.
- Se analizó el número de sesiones de TACE recibidas por cada paciente para valorar si un mayor número de sesiones se correlacionaba con una mayor supervivencia. Para ello, se clasificó a los pacientes en 3 grupos, los cuales comprendían los siguientes parámetros: Grupo 1: pacientes con 1 TACE, Grupo 2: pacientes que recibieron 2 TACEs y Grupo 3: pacientes que recibieron > 2 TACEs.
- También se analizó la supervivencia de dichos pacientes mediante curvas de tipo Kaplan-Meier obteniendo el Log-Rank para valorar la significación estadística a los 3, 6, 12, 24 y 48 meses desde el primer tratamiento de TACE.
- Además se valoró la administración de tratamientos complementarios a la TACE (antes, durante o después de la misma) como trasplante ortotópico hepático, radiofrecuencia o alcoholización con el fin de evaluar si la supervivencia era mayor en este subgrupo de pacientes.

En este estudio se han recogido y analizado diferentes parámetros con el fin de valorar la supervivencia de los pacientes tratados mediante TACE en el HCU.

Análisis estadístico

Los datos se han analizado usando el sistema informático SPSS, utilizando pruebas paramétricas (T student, Chi cuadrado, ANOVA) y no paramétricas (Log-Rank, U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis) para valorar la significancia estadística.

RESULTADOS (Anexo 3)

Entre febrero de 2010 y mayo de 2015 38 pacientes recibieron quimioembolización transarterial en el HCU. De estos, un 68,4% eran varones y un 31,6% mujeres. La edad media fue de 66,11 años, con una desviación estándar (DS) de 9,35.

La etiología más frecuente de la cirrosis fue VHC+ (47,4%), seguido de etanol (31,6%) y cirrosis de origen mixto (21,1%). En ningún paciente el VHB fue agente causal único.

Solo un 18,42% (7) de estos pacientes habían sido diagnosticados mediante técnicas invasivas; en el resto, 81,58%, el diagnóstico de HCC se efectuó mediante pruebas de imagen dinámicas (angioTAC). El patrón característico de HCC se describe como una hipercaptación en fase arterial e hipocaptación o lavado en fase venosa portal. ⁽¹⁾

En lo que respecta al número y tamaño de los nódulos se obtuvieron los siguientes resultados: en 34 pacientes las lesiones fueron medibles, con un número mínimo de nódulos de 1 y máximo de 4; media 1,68, mediana 1 y DS 1,01. La sumatoria del tamaño de los nódulos comprendió valores de 1,8 (mínimo) a 10 cm (máximo); media 4,26 cm, mediana 3,6 cm y DS 3,6. En 4 pacientes (10,53%) se encontraron lesiones no medibles.

En cuanto a la puntuación obtenida en las escalas de evaluación del estado de la enfermedad hepática crónica, un 50% tenían un Child-Pugh A y un 50% un Child-Pugh B. La puntuación en la escala MELD fue <10 en un 50% y 10-18 en un 50%. El estado funcional previo a las sesiones de TACE de todos los pacientes, evaluado mediante la escala ECOG fue 0, es decir, asintomáticos.

El número mínimo de sesiones de TACE recibidas fue 1 (28,9% de los pacientes); un 47,4% de los pacientes recibió 2 sesiones y un 23,7 % más de 2. En la mayor parte de los pacientes, 34, (89,47%) la embolización se realizó supraseductivamente.

De los 38 pacientes, 19 (50%) habían recibido otra terapia además de la TACE (previa o posteriormente): 10 pacientes (26,3%) TACE más trasplante ortotópico hepático; 7 pacientes (18,42%) TACE más radiofrecuencia y 2 pacientes (5,3%) TACE más radiofrecuencia más alcoholización. Ningún paciente se sometió a TACE más alcoholización sin combinarlo con radiofrecuencia.

Tras la realización de la segunda sesión de TACE se evaluó la respuesta al tratamiento valorando el angioTAC mediante los criterios mRECIST, contando con un total de 33 pacientes, de los cuales 15 (34,1%) tuvieron una respuesta completa, 12 (27,3%) una respuesta parcial, 2 (4,5%) enfermedad estable y 4 (9,1%) progresión de la enfermedad.

En aquellos pacientes que recibieron más de 2 TACEs (un total de 27) se produjo remisión completa en 11 (25%), respuesta parcial en 7 (15,9%), enfermedad estable en 3 (6,8%) y en 6 (13,7%) progresión de la enfermedad.

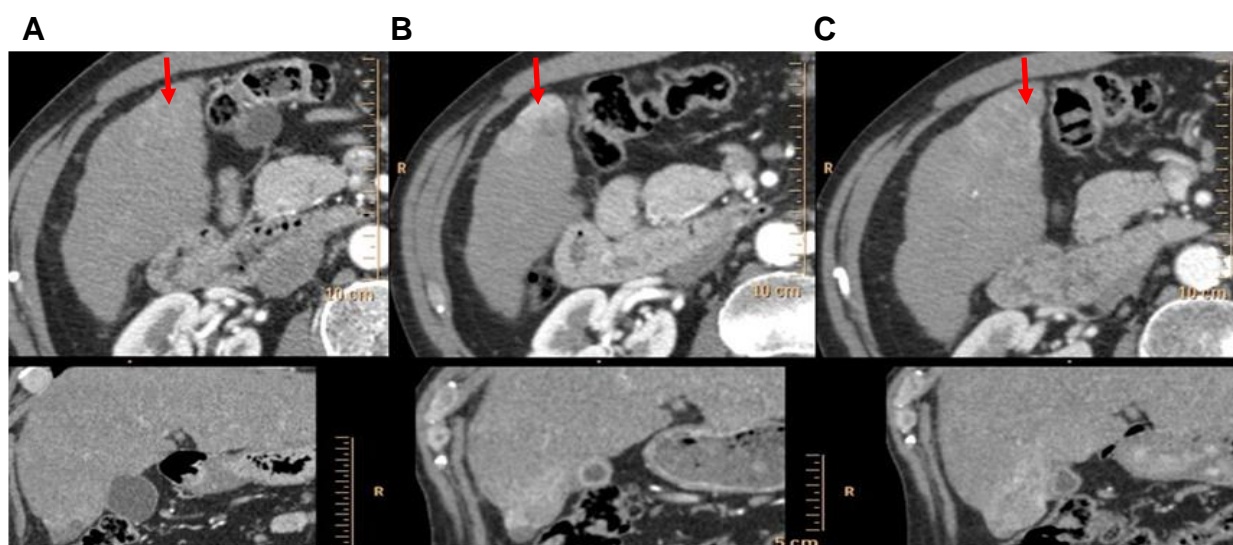


Figura 5. Aplicación de los criterios mRECIST para HCC. TAC con contraste en fase arterial. **A:** TAC diagnóstico; lesión con realce arterial (flecha). **B:** TAC control tras 2 sesiones de TACE valorado como progresión de la enfermedad. **C:** TAC control tras 3ª TACE valorado como enfermedad estable. Finalmente no se consiguió controlar la enfermedad, por lo que el paciente pasó a tratamiento paliativo con Sorafenib.

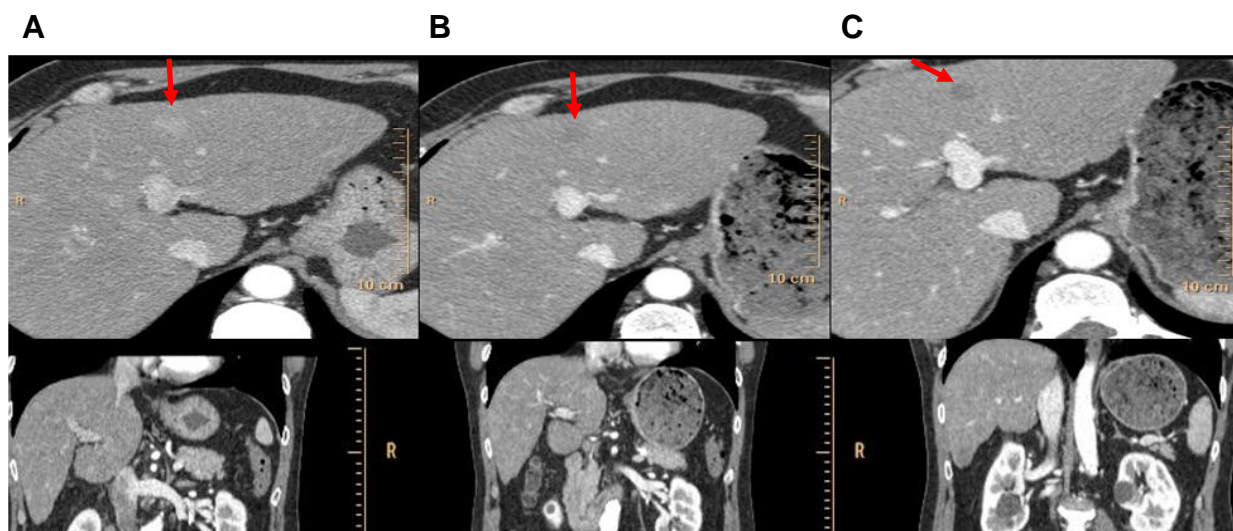


Figura 6. Aplicación de los criterios mRECIST para HCC. TAC con contraste en fase arterial. **A:** TAC diagnóstico; lesión con realce arterial (flecha). **B:** TAC control tras 1 sesión de TACE valorado como respuesta completa. **C:** TAC control posterior valorado como respuesta completa. Finalmente el paciente recibió TOH.

En el análisis de la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la misma en función de la puntuación obtenida en la clasificación Child-Pugh (Log-Rank 0,216) o MELD (Log-Rank 891,676).

En cuanto al número de TACEs recibidas por paciente, se obtuvo una mayor supervivencia a los 3, 6 y 12 meses en aquellos que habían recibido más de 2 TACEs respecto a los que habían recibido solo 1 o 2 sesiones, con un Log-Rank 0,018. Sin embargo, a los 24 meses la supervivencia de los pacientes que habían sido tratados con 2 TACEs fue mayor respecto a aquellos que habían recibido más de 2, con un Log-Rank 0,018. A los 48 meses no tenemos datos para valorar a los pacientes que recibieron 1 o 2 sesiones.

A los 3 meses, la supervivencia acumulada de los pacientes que habían recibido más de 2 sesiones de TACE fue mayor respecto a los que solo habían recibido 1 o 2 sesiones. Asimismo, la supervivencia de los pacientes tratados con 1 TACE fue mayor que la de aquellos que recibieron 2 sesiones.

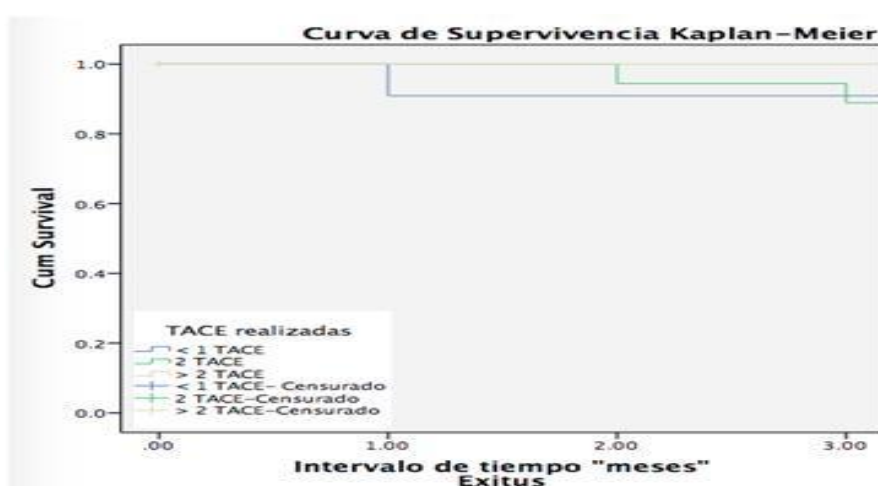


Figura 7. Curva de supervivencia a los 3 meses tras la realización de la primera sesión de TACE. Obsérvese que se ha clasificado a los pacientes en función del número de TACEs realizadas (1 TACE, 2 TACEs, >2 TACEs).

A los 6 meses, al igual que a los 3 meses, la supervivencia acumulada de los pacientes con 2 o más sesiones fue mayor respecto a los demás, y la de aquellos con 1 TACE mayor que la de los que habían recibido 2 TACEs.



Figura 8. Curva de supervivencia a los 6 meses tras la realización de la primera sesión de TACE.

Al año, la supervivencia acumulada de los pacientes con más de 2 sesiones de TACE también fue mayor, observándose una caída importante en la supervivencia de los pacientes con 1 TACE, siendo superada por los pacientes con 2 TACEs.

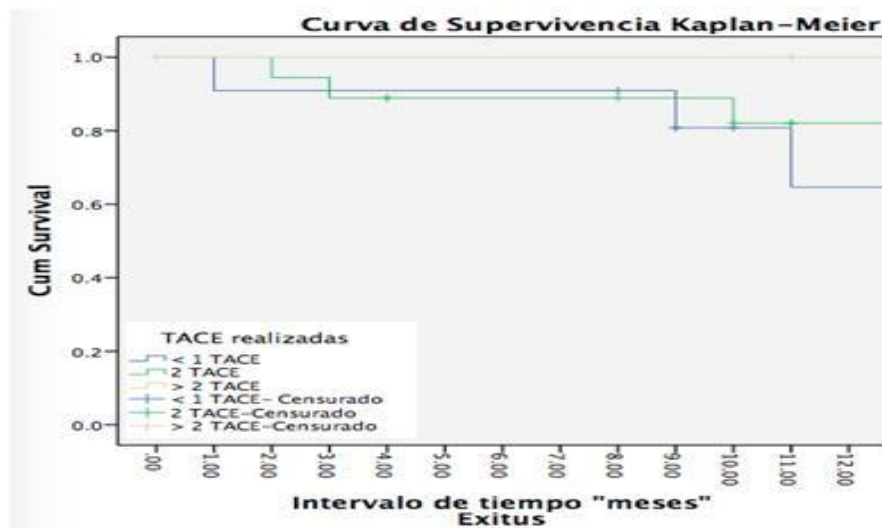


Figura 9. Curva de supervivencia al año tras la realización de la primera sesión de TACE.

A los 2 años, la supervivencia acumulada de los pacientes con 2 TACEs fue mayor que los que habían recibido más de 2 TACEs. A los 21 meses, no hay ningún paciente con 1 TACE (no censurados) vivo.

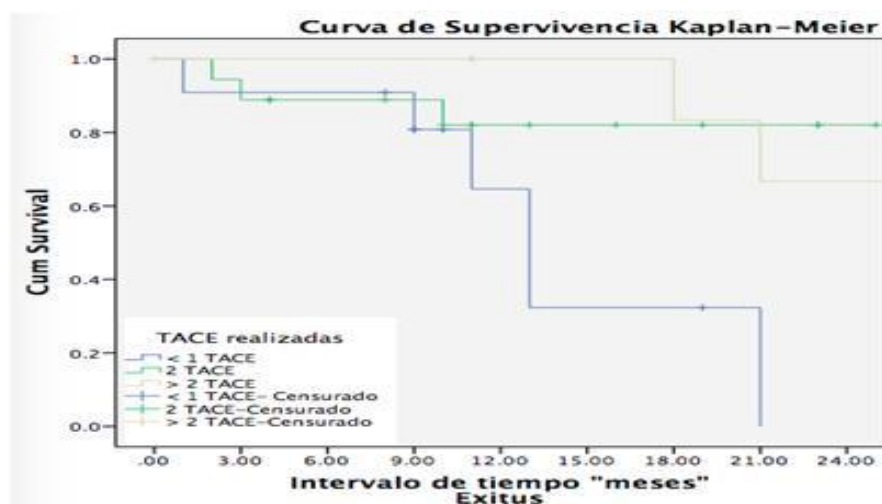


Figura 10. Curva de supervivencia a los 2 años tras la realización de la primera sesión de TACE.

A los 4 años, solo contamos con datos de supervivencia de los pacientes que recibieron más de 2 TACEs.

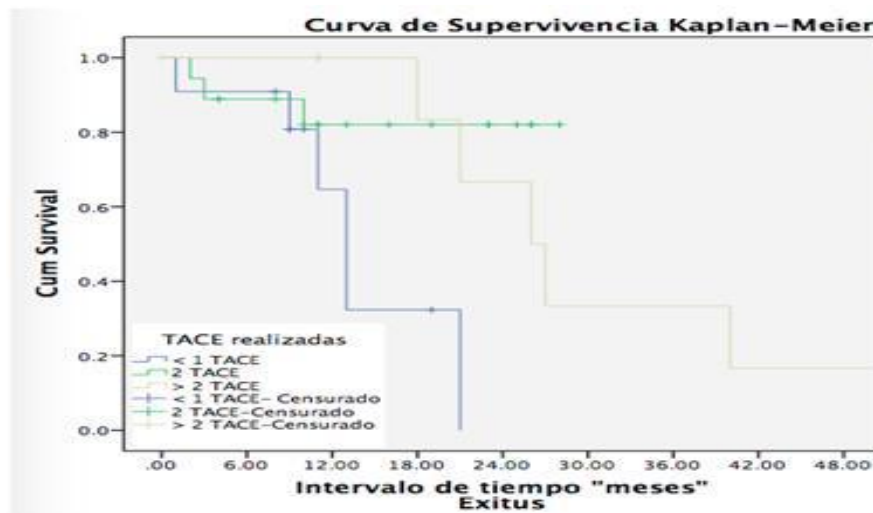


Figura 11. Curva de supervivencia a los 4 años tras la realización de la primera sesión de TACE.

En lo que respecta a la administración de tratamientos complementarios a la TACE, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 5 años de aquellos pacientes que habían recibido TOH versus los que no lo habían recibido (Log-Rank 0,011).

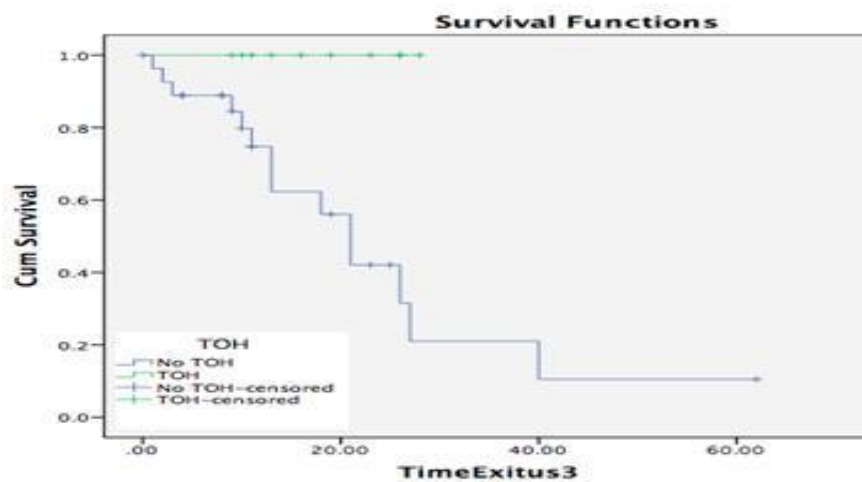


Figura 12. Curva de supervivencia a los 5 años comparando a los pacientes que recibieron TACE más TOH versus los que recibieron solo TACE.

Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los pacientes que recibieron TACE más RF (Log-Rank 0,411) o TACE más RF más OH (Log-Rank 0,491) con respecto a los que solo recibieron TACE.

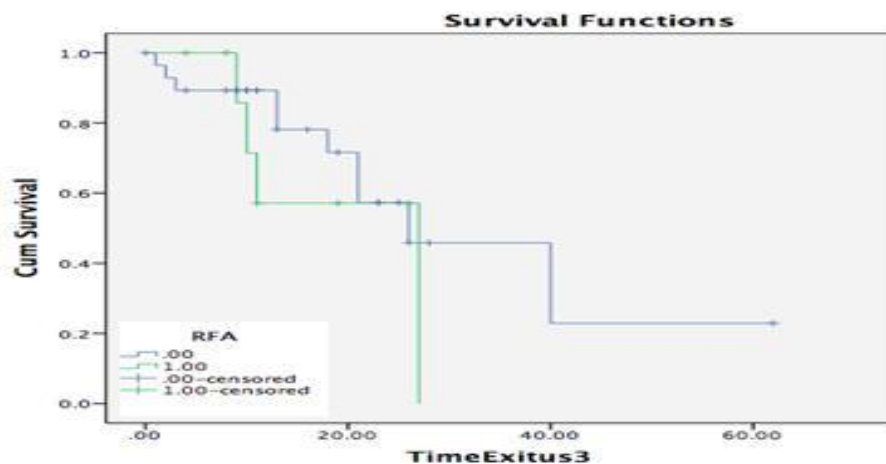


Figura 13. Curva de supervivencia a los 5 años comparando a los pacientes que recibieron TACE más RF con los que solo recibieron TACE. (0: No RF; 1: Sí RF).

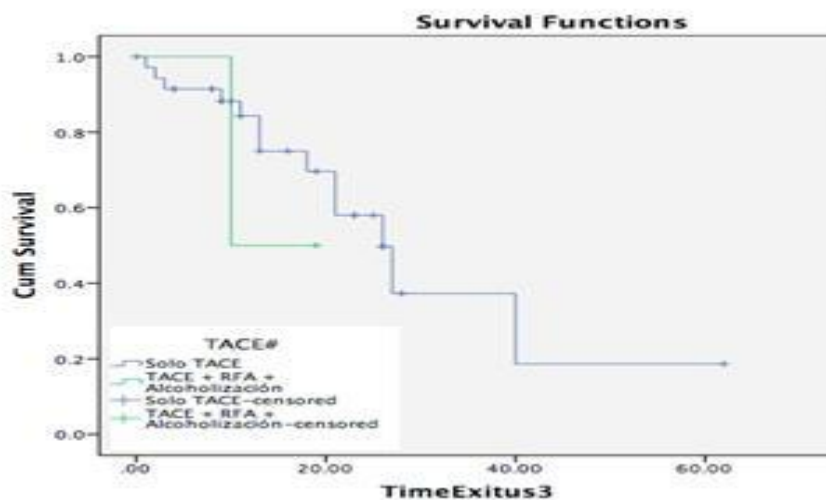


Figura 14. Curva de supervivencia a los 5 años comparando a los pacientes que recibieron tratamiento conjunto TACE más RF más OH versus solo TACE.

Al final del estudio 24 pacientes estaban vivos y 14 habían fallecido. Se comparó la supervivencia de los diferentes subgrupos de pacientes (TACE +/- TOH +/- RF +/- OH +/- RF y OH conjunto), obteniéndose los siguientes resultados:

- Subgrupo no TOH (28 pacientes del total de 38):
 - No RF
 - No alcoholización: El porcentaje de vivos fue 41,67% (10/24); de estos, el subgrupo con mayor número de pacientes vivos fue el de los sometidos a 2 TACEs (25%; 6/24).

- Sí alcoholización: Ningún paciente con estas características.
 - Sí RF
 - No alcoholización: 12,5% (3/24) vivos, con independencia del número de TACEs, si bien es cierto que se observó menor mortalidad en aquellos con 2 TACEs.
 - Sí alcoholización: 4,17% vivos (1/24), encontrándose mayor porcentaje de supervivientes en los tratados con 1 TACE (4,17%; 1/24).
- Subgrupo TOH (10 pacientes del total de 38):
 - No RF:
 - No alcoholización: 37,5% pacientes vivos (9/24); siendo el número de pacientes vivos mayor en los que recibieron 2 TACEs (29,17%; 7/24).
 - Sí alcoholización: Ningún paciente con estas características.
 - Sí RF:
 - No alcoholización: 4,17% vivos (1/24), con mayor número de supervivientes en los tratados con 2 TACEs.
 - Sí alcoholización: Ningún paciente con estas características.

Además, se valoró la supervivencia en base al número de TACEs recibidas, desestimando a los pacientes que habían recibido TOH, apreciándose mayor diferencia en el tiempo medio de supervivencia (7,14 meses) entre los pacientes vivos y los muertos en el grupo que había recibido 2 TACEs. Sin embargo, el tiempo de supervivencia es mayor en los pacientes que recibieron más de 2 TACEs (21 meses vivos versus 26,4 meses muertos) ($p > 0,05$).

A pesar de que en un 21,05% de los pacientes (8/38) no se han podido obtener todos los datos de interés, esto no ha sido impedimento para cumplir el objetivo principal del estudio, valorar la supervivencia de los pacientes tratados con TACE.

DISCUSIÓN

El HCC es un grave problema médico a nivel mundial, con una incidencia en España de 5.522 casos/año y una mortalidad de 4.536 casos/año⁽¹⁵⁾ (datos de 2012).

El tratamiento de elección es la cirugía/TOH. Sin embargo, no todos los pacientes son beneficiarios de la cirugía y el TOH se puede demorar. Para unos y otros pacientes la ablación tumoral por medios físicos constituye una buena alternativa. No obstante, existen muchas situaciones en las que la ablación no es técnicamente posible o no está indicada. En estos pacientes la quimioembolización se convierte en el último eslabón, pudiendo ser el tratamiento paliativo que permita prolongar la supervivencia de estos pacientes o posibilite que lleguen al TOH.

El análisis de los resultados tras la realización de este estudio tiene como objetivo fundamental valorar si existe mejoría en la supervivencia de los pacientes con HCC tratados con quimioembolización transarterial. Sin embargo, también hemos obtenido resultados relevantes en otros aspectos. A continuación analizaremos con mayor detalle unos y otros datos.

En lo que respecta al análisis de la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, se valoró si un mayor número de sesiones de TACE influía en la supervivencia de los pacientes, observando que, en aquellos pacientes que habían recibido más de 2 TACEs, se obtuvo una mayor supervivencia a los 3, 6 y 12 meses respecto a los que habían recibido solo 1 o 2 sesiones, con un Log-Rank 0,018. Sin embargo, a los 24 meses la supervivencia de los pacientes que habían sido tratados con 2 TACEs fue mayor respecto a aquellos que habían recibido más de 2, con un Log-Rank 0,018.

Esta mayor sobrevida del subgrupo de pacientes con 2 TACEs se puede explicar porque muchos de ellos recibieron TOH tras 2 sesiones de TACE.

A los 48 meses no tenemos datos para valorar a los pacientes tratados con 1 y 2 TACEs. La explicación a esta pérdida de seguimiento se debe, en el caso de los pacientes con 1 TACE, al fallecimiento de los mismos y, en el caso de los pacientes con 2 TACEs, a que, al no ser candidatos a más sesiones, independientemente de la causa (TOH, progresión de la enfermedad no tratable mediante técnicas endovasculares), es el servicio de digestivo del HCU el que se hace cargo de ellos.

También se ha analizado si la supervivencia se podía ver influida por la puntuación obtenida en las escalas Child-Pugh y MELD. Finalmente se concluyó que no había diferencias estadísticamente significativas, con un Log-Rank de 0,216 para el Child-Pugh y Log-Rank 891,676 para el MELD. Esto contrasta con la información obtenida en otros estudios en los que una menor puntuación en estas escalas se relacionaba con una mayor supervivencia.^(8,9) Es posible que si nuestro número de pacientes (n) fuese mayor sí se encontrasen diferencias significativas.

Además, se ha valorado si la combinación de TACE con otros procedimientos se acompañaba de un aumento de la sobrevida, encontrándose diferencias

estadísticamente significativas (Log-Rank 0,011) solamente en aquellos pacientes que habían recibido TOH versus los que solo habían recibido TACE. En aquellos pacientes sometidos a tratamientos percutáneos como radiofrecuencia o radiofrecuencia junto con alcoholización no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia respecto a aquellos que solo habían recibido TACE (Log-Rank 0,411 y Log-Rank 0,491 respectivamente).

Al final del estudio, 24 pacientes estaban vivos y 14 habían fallecido. De los pacientes que no recibieron TOH (28/38), se observó mayor supervivencia (41,67%) en aquellos que habían sido tratados con TACE en ausencia de técnicas ablativas, obteniendo en el grupo de 2 TACEs mayor supervivencia (25%) respecto a los tratados con 1 (4,17%) o 2 sesiones (12,5%). Del grupo de pacientes que fue a TOH (10/38), también se observa mayor supervivencia (37,5%) en aquellos pacientes tratados solamente con TACE, objetivándose una mayor supervivencia en los pacientes que recibieron 2 TACEs (29,17%) respecto a los que habían recibido solo 1 (8,33%). Ningún paciente que recibiese TOH fue tratado con más de 2 TACEs.

Estos resultados ponen de manifiesto la relevancia de la quimioembolización transarterial como tratamiento puente al trasplante con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad mientras el paciente se encuentra en lista de espera.^(1,2,3,12) Además se ha constatado un mayor porcentaje de pacientes vivos al final del estudio en los pacientes que recibieron 2 o más de 2 TACEs y que la aplicación de técnicas ablativas junto con la TACE no se acompaña de un aumento en la sobrevida de los pacientes.

Por otro lado, el principal agente causal de la cirrosis en nuestra serie de 38 pacientes ha sido el VHC (47,4%), seguido del alcohol (31,6%) y etiología mixta (21,1%), no encontrándose ningún paciente en el cual el VHB hubiese sido agente causal único. Estos datos ponen de manifiesto que, en la mayor parte de los sujetos, las transfusiones sanguíneas, el ser adictos a drogas por vía parenteral, el haber mantenido relaciones sexuales de riesgo o el alcohol han originado la cirrosis y, en última instancia, el HCC por lo que debemos concienciar a la sociedad sobre el riesgo que estas prácticas entrañan.

En cuanto a la valoración del estado de la hepatopatía crónica un 50% de los pacientes tenían un Child-Pugh A y un 50% un Child-Pugh B, siendo la puntuación en la escala MELD <10 en un 50% y 10-18 en un 50%. Todos los pacientes estaban asintomáticos antes de la realización de la primera sesión de TACE, algo que se valoró mediante la escala ECOG. Debemos tener en cuenta que es fundamental para realizar este procedimiento que el paciente tenga una función hepática preservada y que no presente sintomatología alguna. En caso de que estos requisitos no se cumplan se deberá valorar otro tratamiento (paliativo, sintomático).^(1,3,12)

En solo un 18,42% (7) de los pacientes el diagnóstico de HCC se realizó mediante técnicas invasivas; en el resto, 81,58%, el diagnóstico se efectuó mediante

angioTAC. Las pruebas de imagen dinámicas tienen una especificidad de prácticamente el 100% en pacientes con cirrosis para nódulos >1 cm, lo cual ha disminuido notablemente el número de biopsias necesarias. ⁽¹⁾

Tras la realización de la segunda sesión de TACE se evaluó la respuesta al tratamiento valorando el angioTAC mediante los criterios mRECIST (según las directrices de la AASLD-JNCI; American Association for the Study of Liver Diseases- Journal of the National Cancer Institute)⁽¹³⁾ contando con un total de 33 pacientes, de los cuales 15 (34,1%) tuvieron una respuesta completa, 12 (27,3%) una respuesta parcial, 2 (4,5%) enfermedad estable y 4 (9,1%) progresión de la enfermedad. En aquellos pacientes que recibieron más de 2 TACEs (un total de 27) se produjo remisión completa en 11 (25%), respuesta parcial en 7 (15,9%), enfermedad estable en 3 (6,8%) y en 6 (13,7%) progresión de la enfermedad. A la vista de estos datos, podemos afirmar que la quimioembolización transarterial induce remisiones completas y parciales en un elevado porcentaje de los casos, apreciándose más esta diferencia en los pacientes que recibieron 2 TACEs frente a los que recibieron más de 2. Esto puede ser debido a que los pacientes que se someten a más de 2 TACEs sean también aquellos en los que las anteriores sesiones no han sido del todo eficaces.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos en nuestro estudio descriptivo retrospectivo, podemos concluir diciendo que la TACE mejora la supervivencia de los pacientes en estadio B de la BCLC o estadio A no candidatos a cirugía ni ablación y ayuda a evitar la progresión de la enfermedad en aquellos que se encuentran en lista de espera para TOH. Estos resultados apoyan los ya obtenidos en otros estudios como Takayasu et al ⁽⁹⁾ Burrell et al ⁽¹²⁾, Llovet et al. ⁽¹⁶⁾

Se debe tener en cuenta que se pueden derivar limitaciones al tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo con una n pequeña. Además, el hecho de que sean pacientes oncológicos, hace que el seguimiento se realice por varios servicios, con la dificultad que esto supone para recopilar los datos de las historias clínicas. Por otro lado, por exceder a los objetivos de este estudio, no se ha valorado si la mortalidad se veía influida por la etiología de la cirrosis ni tampoco si el número y tamaño de los nódulos influía en la supervivencia. Como último punto, no se ha analizado la variación en las cifras de AFP tras las sesiones de TACE ni tampoco la variabilidad en el ECOG.

No obstante, a pesar de lo expuesto anteriormente, el objetivo principal del estudio, valorar la supervivencia de los pacientes tratados con quimioembolización transarterial, se ha cumplido.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez de Lope C, Forner A, Reig M, Bruix J. Carcinoma hepatocelular. Unidad de Oncología Hepática (BCLC). Servicio de Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. CIBEREHD. Asociación Española de Gastroenterología.
2. Bilbao Aguirrea I, Lázaro Fernández JL, Castells Fuste L, Charco Torras R. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.
3. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. [Updated guide for diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Med Clin (Barc)*. 2007 May 19; 128(19):741–8.
4. Bernal V, Bosch J. Cirrosis hepática. Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de San Jorge, Huesca. Unidad de Hepatología. Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas IDIBAPS. CIBEREhd. Hospital Clínic. Barcelona. Universidad de Barcelona. Asociación Española de Gastroenterología.
5. Jiménez Pérez M, González Grande R. Hepatocarcinoma: criterios diagnósticos y terapéuticos. UGC de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.
http://www.sapd.es/revista/article.php?file=vol36_n1/04
6. Xiol X. MELD y trasplante. Jefe de Sección del Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Bellvitge.
www.fneth.org/documentos/doc.../31-meld-y-trasplante-hepatico.html
7. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, Baker T, Gates V, Miller FH, Sato KT, Wang E, Gupta R, Benson AB, Newman SB, Omary RA, Abecassis M, Kulik L. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010 Jan; 138(1):52-64.
8. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov; 127(5 Suppl 1):S179–88.
9. Takayasu K, Aii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*. 2006 Aug; 131(2):461–9.

10. Lencioni R, de Baere T, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, et al. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Oct; 35(5):980–5.
11. Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol*. 2009 Jul; 20(7 Suppl):S425–34.
12. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, 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 Jun; 56(6):1330–5.
13. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb; 30(1):52–60.
14. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Aug; 195(2):281–9.
15. Globocan [base de datos en Internet]. Lyon: IARC (International Agency for Research on Cancer) [actualizado en 2012; acceso en mayo de 2015]. Disponible en <http://www.globocan.iarc.fr>
16. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18; 359(9319):1734–9.