

**Universidad de Granada**

**Facultad de Farmacia**

Departamento de Química-Física

Grupo de investigación en Atención Farmacéutica



**Estudio de utilización de microesferas  
DC Bead<sup>®</sup> cargadas con doxorubicina  
para quimioembolización hepática del  
hepatocarcinoma**

**María Muros Ortega**

Tesis Doctoral, 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: María Muros Ortega  
D.L.: GR 1352-2014  
ISBN: 978-84-9028-998-3

# **Estudio de utilización de microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas con doxorubicina para quimioembolización hepática del hepatocarcinoma**

Memoria presentada por Dña. María Muros Ortega  
Para aspirar al grado de Doctor

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

**Dra. M<sup>a</sup> Sacramento Díaz Carrasco**, Facultativa Especialista del Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia.

**Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández**, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

**Dr. Fernando Martínez Martínez**, Profesor Titular del Departamento de Química Física de la Facultad de Farmacia de Granada.

María Muros Ortega  
Aspirante al grado de Doctor

La doctoranda María Muros Ortega y los directores de la tesis “**Estudio de utilización de microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas con doxorubicina para quimioembolización hepática del hepatocarcinoma**”. Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la redacción del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Y para que así conste se expide en Granada, 2014.

**Vº Bº Los Directores:**

Fdo. Dra. M<sup>a</sup> Sacramento Díaz Carrasco

Fdo. Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

Fdo. Dr. Fernando Martínez Martínez

**La Doctoranda:**

Fdo. María Muros Ortega

## AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido a que haya logrado realizar este trabajo, ya que sin su ayuda no habría sido posible.

En primer lugar a mi directora de tesis M<sup>a</sup> Sacra, por tantas horas de dedicación y paciencia y por todos los buenos momentos que hemos pasado juntas a lo largo de estos años, desde el principio de mi residencia hasta la finalización de este proyecto. A mis directores Miguel Ángel y Fernando, por ayudarme y animarme siempre a seguir hasta el final.

A Ana Moreno, por su ayuda con todos los trámites y por hacerlo siempre con ese cariño. A Sabina, por resolver mis dudas de estadística a cualquier hora y con esa amabilidad.

A mis compañeros de residencia Juanan, M<sup>a</sup> José, Natalia y Ana, por su ayuda incondicional. A mis amigas de la infancia y de la facultad por estar siempre pendientes de mis avances.

A mis padres y hermanos que, a pesar de la distancia, siempre me han animado con su cariño a continuar para alcanzar todos mis logros personales y profesionales. A mis suegros por motivarme siempre a seguir adelante con este proyecto.

Y especialmente a Carlos, mi marido, que ha creído en mí desde el principio y ha estado a mi lado todo el tiempo, siendo mi máximo apoyo en los momentos difíciles y en los momentos felices. Gracias por respetarme en tantas horas dedicadas a este proyecto en las que no te he prestado atención, ya que sin tu presencia constante nunca habría logrado finalizarlo.

## INDICE

INDICE DE TABLAS .....	9
INDICE DE FIGURAS .....	13
INDICE DE IMÁGENES.....	15
ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	16
COMUNICACIONES .....	18
I. INTRODUCCIÓN.....	20
1. GENERALIDADES DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	20
1.1. Incidencia.....	20
1.2. Mortalidad .....	22
2. FACTORES DE RIESGO DEL CHC .....	25
3. PREVENCIÓN DEL CHC .....	29
4. SUPERVIVENCIA EN EL CHC .....	29
5. DIAGNÓSTICO DEL CHC .....	30
6. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA .....	37
6.1. Sistema Child-Pugh .....	37
6.2. Sistema MELD .....	40
6.3. Sistema TNM.....	42
6.4. Sistema Okuda.....	43
6.5. Sistema CLIP .....	44
6.6. Sistema BCLC .....	45
6.7. Escala ECOG.....	46
7. FISIOPATOLOGÍA DEL CHC .....	48
8. TRATAMIENTO DEL CHC .....	48
8.1. Cirugía .....	49
8.2. Terapia local .....	52
8.2.1. Ablación .....	52
8.2.2. Embolización arterial.....	53
a) Radioembolización .....	53
b) Quimioembolización .....	53
b.1. Doxorubicina .....	56

b.2.	Técnica de quimioembolización transarterial con partículas cargables (DEB-TACE).....	57
b.3.	Indicaciones para el uso de DEB-TACE .....	58
b.4.	Contraindicaciones para el uso de DEB-TACE .....	59
b.5.	Toxicidad del procedimiento .....	59
b.6.	Respuesta tumoral .....	60
c)	Combinación de terapias locales .....	61
8.3.	Terapia sistémica .....	62
9.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	66
II.	JUSTIFICACIÓN.....	69
III.	HIPÓTESIS .....	72
IV.	OBJETIVOS .....	74
1.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	74
2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	74
V.	MATERIAL Y MÉTODO.....	76
1.	DISEÑO.....	76
2.	ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	76
3.	PERIODO DE ESTUDIO.....	78
4.	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES .....	78
5.	MUESTRA DEL ESTUDIO .....	78
6.	VARIABLES REGISTRADAS .....	79
6.1.	Variables independientes.....	79
6.2.	Variables dependientes .....	85
7.	METODOLOGÍA DE TRABAJO .....	89
8.	ESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES .....	97
9.	PREPARACIÓN DE LA TÉCNICA.....	98
10.	TOXICIDAD DEL PROCEDIMIENTO.....	100
11.	RESPUESTA TUMORAL .....	102
12.	SUPERVIVENCIA.....	105
13.	RESPUESTA TUMORAL Y SUPERVIVENCIA SEGÚN DIFERENTES VARIABLES.....	105
14.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	106
15.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	108

16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	109
VI. RESULTADOS .....	111
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA .....	111
2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRAS DEB-TACE .....	127
3. TOXICIDAD DEL PROCEDIMIENTO.....	132
4. RESPUESTA TUMORAL .....	140
5. SUPERVIVENCIA.....	145
6. RESPUESTA TUMORAL SEGÚN DIFERENTES VARIABLES .....	147
7. SUPERVIVENCIA SEGÚN DIFERENTES VARIABLES.....	149
8. ADECUACIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	170
VII. DISCUSIÓN.....	176
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA .....	176
1.1. Muestra incluida en el estudio.....	176
1.2. Sexo.....	178
1.3. Edad.....	178
1.4. Factores de riesgo para el desarrollo de CHC .....	179
1.5. Técnicas y pruebas utilizadas para el diagnóstico del CHC.....	181
1.6. Características del tumor .....	182
1.7. Parámetros analíticos y estadificación.....	183
1.8. Dosis de doxorubicina administrada.....	184
2. DISCUSIÓN POR OBJETIVOS.....	186
2.1. Describir las situaciones clínicas en las que se ha utilizado la técnica... 186	
2.2. Valorar la efectividad de la técnica, en términos de tasa de respuesta tumoral, supervivencia libre de progresión y supervivencia global .....	187
2.3. Analizar la seguridad de la técnica .....	192
2.4. Describir otros tratamientos farmacológicos utilizados durante el proceso, constantes vitales y duración del procedimiento .....	194
2.5. Describir la duración de la estancia hospitalaria .....	195
2.6. Analizar el entorno de utilización de DEB-TACE respecto a lo establecido en las Guías de Práctica Clínica .....	195
2.7. Relacionar variables del CHC con la efectividad obtenida .....	199
VIII. CONCLUSIONES.....	204
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	207

IX. ANEXOS .....	219
Anexo I. Hoja de recogida de datos del estudio .....	219
Anexo II. Análisis descriptivo de los pacientes del estudio .....	221
Anexo III. Parámetros analíticos y clínicos basales .....	223
Anexo IV. Parámetros analíticos y clínicos tras el primer procedimiento de DEB-TACE 225	
Anexo V. Efectividad y seguridad del procedimiento.....	233

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Número de defunciones por cáncer de hígado y otras causas en España año 2008. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología ISCIII. <sup>6</sup> .....	22
Tabla 2. Principales causas de mortalidad en los hombres en el año 2008 en la Región de Murcia. Adaptado del Boletín Epidemiológico de la Región de Murcia. <sup>9</sup> .....	24
Tabla 3. Principales causas de mortalidad en las mujeres en el año 2008 en la Región de Murcia. Adaptado del Boletín Epidemiológico de la Región de Murcia. <sup>9</sup> .....	24
Tabla 4. Descripción del rango de los valores normales de los parámetros de laboratorio utilizados para el diagnóstico de hepatocarcinoma .....	32
Tabla 5. Esquema del sistema de clasificación Child-Pugh en función de la puntuación obtenida por la presencia de ascitis, encefalopatía y los parámetros analíticos. ....	39
Tabla 6. Estadíos del sistema Child-Pugh en función de los puntos obtenidos, y supervivencia media estimada para cada estadío. ....	39
Tabla 7. Fórmula para calcular el valor en la escala MELD a partir de los parámetros analíticos de bilirrubina y creatinina sérica y el INR .....	40
Tabla 8. Sistema de estadificación TNM para el hepatocarcinoma. Adaptación de Jelic et al. <sup>20</sup> .....	42
Tabla 9. Estadíos del hepatocarcinoma según el sistema TNM. Adaptación de Jelic et al. <sup>20</sup> .....	43
Tabla 10. Sistema de clasificación Okuda para el hepatocarcinoma. Adaptación de Okuda et al. <sup>31</sup> .....	43
Tabla 11. Estadíos del sistema Okuda para el hepatocarcinoma en función de la puntuación obtenida, y la supervivencia media estimada en meses para cada estadío. Adaptación de Okuda et al. <sup>31</sup> .....	44
Tabla 12. Sistema de clasificación CLIP para el hepatocarcinoma. Adaptación de Jelic et al. <sup>20</sup> .....	44
Tabla 13. Sistema de clasificación BCLC para el hepatocarcinoma. Adaptación de Grieco et al. <sup>30</sup> .....	45
Tabla 14. Listado de la cartera de Servicios del HUVA .....	77

Tabla 15. Listado de las especialidades de referencia del HUVA en la Región de Murcia.....	77
Tabla 16. Protocolo de elaboración de las jeringas preparadas con doxorubicina cargada en microesferas DC Bead <sup>®</sup> para DEB-TACE. Realizado por el Servicio de Farmacia del HUVA.....	99
Tabla 17. Valoración de la respuesta tumoral de nódulo diana tras el tratamiento según los criterios mRECIST. Adaptación de Lencioni et al. <sup>68</sup> .....	103
Tabla 18. Valoración de la respuesta tumoral global tras el tratamiento, según los criterios mRECIST. Adaptado de Lencioni et al. <sup>68</sup> .....	104
Tabla 19. Valoración de la respuesta tumoral del nódulo tumoral diana tras el tratamiento, según los criterios EASL. Adaptación de Bruix et al. <sup>44</sup> .....	104
Tabla 20. Resumen de las principales Guías de Práctica Clínica con respecto al diagnóstico, indicaciones del tratamiento de TACE, estadificación y evaluación de la respuesta tumoral del hepatocarcinoma.....	106
Tabla 21. Clasificación de los pacientes del estudio según la etiología de base .....	112
Tabla 22. Indicación para la realización de la quimioembolización transarterial en los pacientes del estudio y su distribución según el sexo.....	113
Tabla 23. Técnicas utilizadas para el diagnóstico de hepatocarcinoma en los pacientes del estudio.....	115
Tabla 24. Esquema de las características clínicas de base, relacionadas con la función hepática, de los pacientes del estudio. ....	117
Tabla 25. Mediana y percentiles 25 y 75 de los parámetros analíticos de función hepática y renal y parámetros hematológicos antes de la realización de la quimioembolización transarterial. ....	118
Tabla 26. Clasificación de los pacientes según el sistema Child-Pugh antes de los procedimientos de quimioembolización transarterial.....	119
Tabla 27. Clasificación de los pacientes según el sistema Okuda antes de los procedimientos de quimioembolización transarterial.....	120
Tabla 28. Clasificación de los pacientes según el sistema ECOG antes de los procedimientos de quimioembolización transarterial.....	121
Tabla 29. Descriptivo de las constantes vitales registradas durante la realización de los procedimientos de quimioembolización transarterial.....	123

Tabla 30. Descripción de los fármacos administrados durante los procedimientos de quimioembolización transarterial, el número de procedimientos y la vía de administración. ....	124
Tabla 31. Esquema de las características clínicas relacionadas con la función hepática, de los pacientes del estudio antes y tras la realización del primer procedimiento de quimioembolización transarterial. ....	127
Tabla 32. Resultado de los parámetros analíticos de los pacientes del estudio antes y tras la realización del primer procedimiento de quimioembolización transarterial. ....	128
Tabla 33. Clasificación de los pacientes por sexo según el sistema Child-Pugh tras recibir el primer tratamiento de quimioembolización transarterial y la clasificación total pre DEB-TACE .....	130
Tabla 34. Clasificación de los pacientes por sexo según el sistema Okuda tras recibir el primer tratamiento de quimioembolización transarterial y la clasificación total pre DEB-TACE.....	131
Tabla 35. Clasificación de los pacientes por sexo según el sistema ECOG tras recibir el primer tratamiento de quimioembolización transarterial y la clasificación total pre DEB-TACE.....	131
Tabla 36. Síntomas aparecidos durante el SPQ tras los procedimientos de DEB-TACE según el sexo y en total.....	134
Tabla 37. Gravedad del dolor abdominal presentado por los pacientes tras DEB-TACE, según la escala CTCAE .....	136
Tabla 38. Gravedad de la fiebre presentada en los pacientes tras DEB-TACE, según la escala CTCAE .....	136
Tabla 39. Gravedad de las náuseas presentadas en los pacientes tras DEB-TACE, según la escala CTCAE .....	137
Tabla 40. Necrosis tumoral obtenida tras los procedimientos de quimioembolización transarterial .....	141
Tabla 41. Respuesta tumoral global de los pacientes tras finalizar el tratamiento de quimioembolización transarterial hepática según los criterios mRECIST .....	142
Tabla 42. Respuesta tumoral de los pacientes tras finalizar el tratamiento de quimioembolización transarterial hepática según los criterios EASL.....	142
Tabla 43. Respuestas en el nódulo embolizado a los distintos tratamientos con DEB-TACE durante el periodo de estudio .....	143

Tabla 44. Estado de los pacientes al finalizar el estudio ..... 144

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia del cáncer de hígado en el mundo en el año 2002. Datos obtenidos de la base de datos GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. <sup>2</sup> .....	21
Figura 2. Número de casos de cáncer de hígado en la Región de Murcia por sexo en los años 1983-2003 por la Consejería de Sanidad y Consumo de Murcia. <sup>5</sup> .....	21
Figura 3. Esquema del algoritmo utilizado tras el hallazgo de nódulos hepáticos en hígado cirrótico para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Adaptado de Bruix y Sherman. <sup>14</sup> .....	34
Figura 4. Distribución de los pacientes del estudio según el hospital de procedencia .	114
Figura 5. Distribución de la dosis de doxorubicina administrada, por sexos, en los 81 procedimientos de DEB-TACE aplicados a los pacientes del estudio. ....	122
Figura 6. Relación de los medicamentos recibidos durante los procedimientos de quimioembolización transarterial según el sexo de los pacientes .....	125
Figura 7. Frecuencia de aparición de síntomas del síndrome postquimioembolización tras los procedimientos de quimioembolización transarterial realizados durante el estudio.....	132
Figura 8. Distribución por sexo de los síntomas del síndrome postquimioembolización, manifestados en los pacientes del estudio, referido al total de procedimientos. ....	133
Figura 9. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio.....	145
Figura 10. Supervivencia global de los pacientes del estudio .....	146
Figura 11. Supervivencia libre de progresión según de los pacientes del estudio el sexo .....	149
Figura 12. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el estadio inicial Child-Pugh .....	150
Figura 13. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el estadio inicial Okuda .....	151
Figura 14. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según estadio inicial ECOG .....	153
Figura 15. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el nivel basal de AFP.....	154

Figura 16. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el nivel basal de albúmina .....	155
Figura 17. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el nivel basal de bilirrubina .....	156
Figura 18. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según la respuesta tumoral al tratamiento de DEB-TACE .....	157
Figura 19. Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según la indicación del tratamiento de DEB-TACE.....	159
Figura 20. Supervivencia global de los pacientes del estudio según el sexo.....	160
Figura 21. Supervivencia global de los pacientes del estudio según el estadio inicial Child-Pugh.....	161
Figura 22. Supervivencia global de los pacientes del estudio según el estadio inicial Okuda .....	162
Figura 23. Supervivencia global de los pacientes del estudio según el estadio inicial ECOG .....	163
Figura 24. Supervivencia global de los pacientes del estudio según el nivel basal de AFP .....	164
Figura 25. Supervivencia global de los pacientes del estudio según el nivel basal de albúmina .....	165
Figura 26. Supervivencia global de los pacientes del estudio según el nivel basal de bilirrubina .....	166
Figura 27. Supervivencia global en días de los pacientes del estudio según la respuesta al tratamiento por los criterios mRECIST-EASL.....	167
Figura 28. Supervivencia global de los pacientes del estudio según la indicación del tratamiento de DEB-TACE .....	169

## INDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Mortalidad por sexos debida a cáncer primario de hígado en España en el año 2008, tasa ajustada a la población europea/100.000 habitantes. Centro Nacional de Epidemiología ISCIII. <sup>7</sup> .....	22
Imagen 2. Situación geográfica de la Región de Murcia. Mapa de España .....	23
Imagen 3. Imagen del nódulo tumoral hepático tomada mediante TC trifásico en el momento del diagnóstico. Fase arterial en la infusión del contraste. ....	55
Imagen 4. Imagen del nódulo tumoral y el lecho vascular hepático tomada mediante angiografía previa al procedimiento de TACE. ....	55
Imagen 5. Imágenes del lecho vascular hepático tomadas mediante angiografía tras la administración de contraste. Se observa la no captación de contraste por el lecho tumoral embolizado tras el procedimiento de TACE. ....	56
Imagen 6. Imagen de prescripción médica de medicamentos citostáticos en el HUVA. ....	91
Imagen 7. Imagen de la aplicación informática de Selene para consulta de la Historia Clínica Electrónica de los pacientes del HUVA. ....	93
Imagen 8. Muestra resumen del informe clínico de alta a domicilio de los pacientes del HUVA. ....	93
Imagen 9. Imagen de la aplicación informática para consulta de los informes de las pruebas de Radiología del HUVA .....	95
Imagen 10. Imagen de la aplicación informática para consulta de los informes de las pruebas de Laboratorio del HUVA. ....	96

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

AFP: Alfa-fetoproteína

ALT (GPT): Alanino aminotransferasa

AST (GOT): Aspartato aminotransferasa

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC: Carcinoma hepatocelular

CLIP: Cancer of the Liver Italian Program

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DEB-TACE: Quimioembolización transarterial con partículas cargadas de fármaco  
(Drug Eluting Beads Transcatheter Arterial ChemoEmbolization)

EASL: European Association for the Study of the Liver

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EEUU: Estados Unidos

ESMO: Sociedad Europea de Medicina Oncológica

FDA: Food and Drug Administration

GPC: Guías de Práctica Clínica

HUVA: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

ID: Imagen dinámica

INR: Ratio Internacional Normalizada

ISCIII: Instituto de Salud Carlos III

IV: Intravenoso

MELD: Model for End Stage Liver Disease

mmHg: Milímetros de mercurio

mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: Punción de aspiración con aguja fina

PDGFR: Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas

PST: Performance Status según la escala ECOG

QME: Quimioembolización

RECIST: Criterios de Evaluación de la Respuesta de Tumores Sólidos  
RM: Resonancia magnética  
SC: Subcutáneo  
SEG: Segundos  
SF: Servicio de Farmacia  
SL: Sublingual  
SPQ: Síndrome postquimioembolización  
TACE: Quimioembolización transarterial (Transcatheter Arterial ChemoEmbolization)  
TAE: Embolización transarterial  
TC: Tomografía computarizada  
TH: Trasplante hepático  
TP: Tiempo de protrombina  
UNOS: United Network for Organ Sharing  
US: Ultrasonidos  
VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular  
VHB: Virus de la hepatitis B  
VHC: Virus de la hepatitis C  
VO: Vía oral

## COMUNICACIONES

Los resultados de la tesis han sido parcialmente publicados en una comunicación póster en el Congreso Europeo de Farmacia Hospitalaria y como artículo original en las revistas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y en la revista *International Journal of Clinical Pharmacy*:

1. Muros-Ortega M, Díaz-Carrasco MS, Capel A, Calleja MA, Martínez F. Effectiveness and safety of doxorubicin loaded beads in hepatocelular carcinoma. *Int J Clin Pharm*. 2013 Dec;35(6):1105-12.
2. Muros Ortega M, Díaz Carrasco MS, Vila Clérigues N, Mendoza Otero F, De La Rubia MA, Capel Alemán A. Experiencia de uso de partículas DC Bead cargadas con doxorubicina en quimioembolización hepática. *Farm Hosp*. 2011 July - August; 35(4):172-179. Epub 2011 May 13.
3. Muros M, Díaz MS, García M, Capel A, De la Rubia MA. Experience of the use of doxorubicin-loaded DC Beads in hepatic chemoembolization. 14<sup>th</sup> Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). Barcelona, Spain, Marzo 2009. Póster.

# **I. INTRODUCCIÓN**

# I. INTRODUCCIÓN

## 1. GENERALIDADES DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

### 1.1. Incidencia

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el más común del grupo de tumores hepato biliares, llegando a ser el séptimo tumor más frecuente.<sup>1</sup>

La frecuencia es mayor en los hombres, ocupando el quinto puesto en los tumores más habituales según los datos de 2008 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>2</sup> La incidencia a nivel mundial en dicho año fue de 16 y 6 casos por 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente.<sup>2</sup>

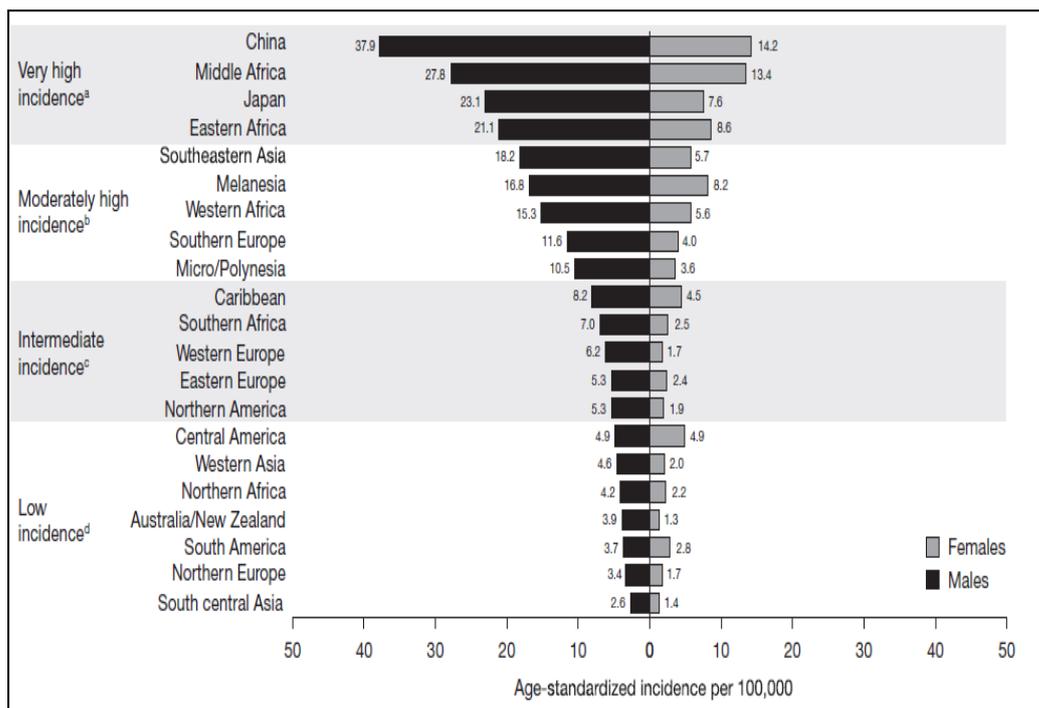
La incidencia depende del sexo, la raza y la localización geográfica, pudiendo existir variaciones incluso dentro de un mismo país. Estas discrepancias se deben, tanto a factores genéticos, como a la distinta exposición ante los virus de la hepatitis C y B o patógenos del entorno. La hepatitis B crónica se considera la principal causa de desarrollo de CHC en Asia y África, mientras la hepatitis C lo es en Europa, Japón y América del Norte.<sup>3</sup>

#### 1.1.1. **Incidencia en España**

España pertenece a un área de incidencia intermedia-alta para esta neoplasia, con una tasa bruta anual de 10,8/100.000 habitantes según la OMS.<sup>2</sup>

La incidencia de CHC en España en el año 2002 se representa, dentro del marco del Sur de Europa, en la Figura 1.

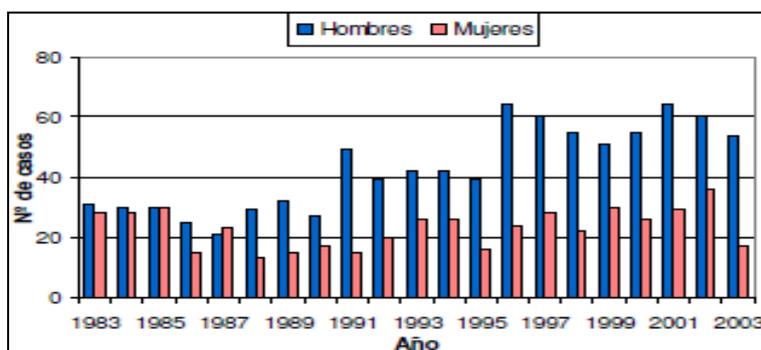
Según el informe publicado en 2009 por el Centro Nacional de Epidemiología, donde se describe la incidencia de los tumores a nivel nacional, las tasas de cáncer de hígado fueron muy elevadas en el País Vasco, Asturias y Girona.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Incidencia del cáncer de hígado en el mundo en el año 2002. Datos obtenidos de la base de datos GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.<sup>2</sup>

### 1.1.2. Incidencia en la Región de Murcia

Según los datos publicados por la Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia, en el año 2003, el número de casos de cáncer de hígado en esta Comunidad fue de 54 en hombres y 17 en mujeres,<sup>5</sup> (Figura 2). Estos datos se traducen en una incidencia de 8,4 casos /100.000 habitantes/ año en los hombres y de 2,7 casos /100.000 habitantes/ año en las mujeres.



**Figura 2.** Número de casos de cáncer de hígado en la Región de Murcia por sexo en los años 1983-2003 por la Consejería de Sanidad y Consumo de Murcia.<sup>5</sup>

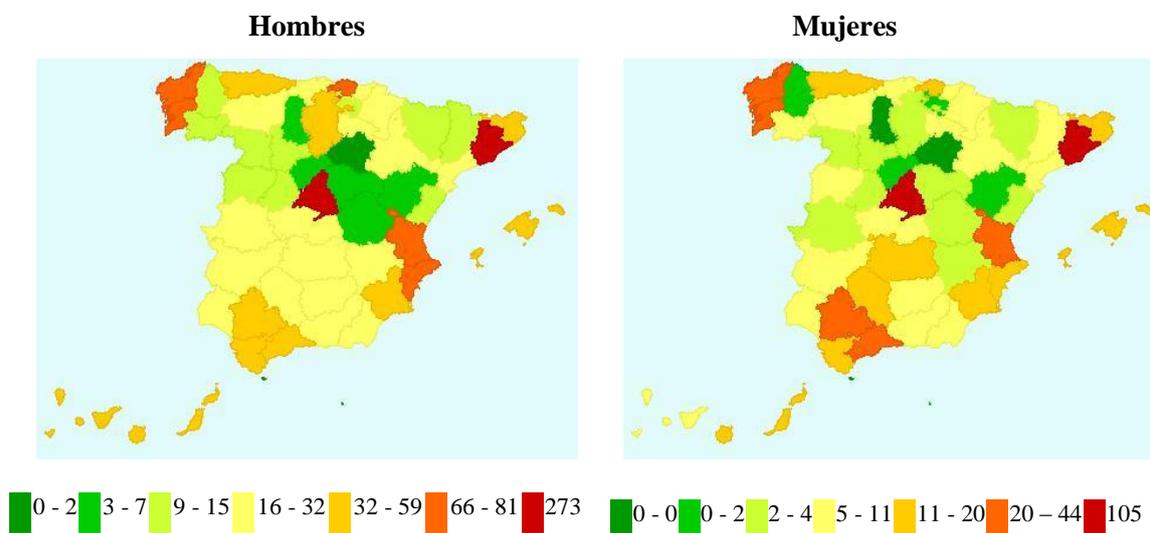
## 1.2. Mortalidad

### 1.2.1. Mortalidad en España

La mortalidad por CHC es mayor en los hombres. En España, durante el año 2008, los datos registrados en el Instituto de Salud Carlos III, sobre el número de defunciones debidas a cáncer primario de hígado, en hombres y mujeres, fueron 1.891 casos y 651 casos respectivamente,<sup>6</sup> (Tabla 1).

Mortalidad por cáncer en España año 2008		
	Hombres	Mujeres
<b>Todas las causas</b>	198.115	186.083
<b>Hígado</b>	2.988	1.531
<b>Hígado primario</b>	1.891	651

**Tabla 1.** Número de defunciones por cáncer de hígado y otras causas en España año 2008. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología ISCIII.<sup>6</sup>



**Imagen 1.** Mortalidad por sexos debida a cáncer primario de hígado en España en el año 2008, tasa ajustada a la población europea/100.000 habitantes. Centro Nacional de Epidemiología ISCIII.<sup>7</sup>

El registro del Centro Nacional de Epidemiología dispone de los datos de tasa ajustada de mortalidad por 100.000 habitantes, en las Comunidades Autónomas, entre los años 1996-2000 en función del sexo. Según estos datos, la tasa de mortalidad por CHC en hombres, fue mayor en Andalucía, Cataluña y Madrid; mientras que, en mujeres, la tasa fue superior en Andalucía, Ceuta y Melilla.<sup>8</sup>

En la Imagen 1 puede observarse la distribución de la mortalidad en función del sexo, en todas las provincias españolas, en el año 2008.<sup>7</sup>

### 1.2.2. Mortalidad en la Región de Murcia

Según el Boletín Epidemiológico de la Región de Murcia, de Agosto de 2010, la cirrosis y otras enfermedades del hígado se consideraron una de las diez primeras causas de mortalidad en los hombres de la Comunidad en el año 2008 (Tablas 2 y 3).<sup>9</sup> La tasa de mortalidad en hombres fue de 14,25 casos /100.000 habitantes ese mismo año.<sup>9</sup>



**Imagen 2.** Situación geográfica de la Región de Murcia. Mapa de España

Según los datos más recientes publicados por el Plan Estadístico Nacional, en el año 2009, la tasa bruta de mortalidad debida a cirrosis hepática y enfermedad crónica del hígado para ambos sexos en la Región de Murcia en el año 2007 fue de 10,1 casos/ 100.000 habitantes.<sup>10</sup>

<b>Causas de mortalidad en los hombres de la Región de Murcia, año 2008</b>			
<b>Causas</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>	<b>Tasa*</b>
Enfermedades isquémicas del corazón	552	10,2	76,35
Neoplasia maligna de pulmón	431	8	59,61
Enfermedades cerebrovasculares	419	7,8	57,95
Enfermedades crónicas de vías respiratorias inferiores (excepto asma)	316	5,9	23,93
Insuficiencia cardíaca	173	3,2	23,79
Neoplasia maligna de la próstata	172	3,2	19,09
Neoplasia maligna del colón	138	2,6	17,84
Neumonía	129	2,4	15,21
Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	110	2	14,25
Diabetes Mellitus	103	1,9	14,25
<b>Total</b>	<b>5.397</b>	<b>100</b>	<b>746,47</b>

\*Tasa por 100.000 habitantes

**Tabla 2.** Principales causas de mortalidad en los hombres en el año 2008 en la Región de Murcia. Adaptado del Boletín Epidemiológico de la Región de Murcia.<sup>9</sup>

<b>Causas de mortalidad en las mujeres de la Región de Murcia, año 2008</b>			
<b>Causas</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>	<b>Tasa*</b>
Enfermedades cerebrovasculares	614	12,3	87,33
Enfermedades isquémicas del corazón	392	7,3	55,75
Insuficiencia cardíaca	276	5,5	39,25
Enfermedad de Alzheimer	201	4,0	28,59
Neoplasia maligna de mama	163	3,3	23,18
Trastornos mentales orgánicos senil y presenil	140	2,8	19,91
Enfermedades hipertensivas	139	2,8	19,77
Enfermedades del riñón y del uréter	134	2,7	19,06
Neumonía	118	2,4	16,78
<b>Total</b>	<b>5.002</b>	<b>100</b>	<b>711,41</b>

\*Tasa por 100.000 habitantes

**Tabla 3.** Principales causas de mortalidad en las mujeres en el año 2008 en la Región de Murcia. Adaptado del Boletín Epidemiológico de la Región de Murcia.<sup>9</sup>

## **2. FACTORES DE RIESGO DEL CHC**

El factor de riesgo clínico más importante para el desarrollo de CHC es la cirrosis hepática, siendo las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (VHB) y/o virus de la hepatitis C (VHC) y el alcoholismo crónico (cirrosis etanólica), las etiologías desencadenantes más frecuentes.<sup>11,12</sup>

En pacientes cirróticos, tener una edad avanzada y pertenecer al sexo masculino, son factores predictivos del desarrollo de CHC, aunque existe la posibilidad de desarrollar CHC en pacientes con hígado sano.<sup>12</sup>

La prevalencia del CHC aumenta paralelamente con la aparición de cirrosis y el deterioro de la función hepática. De este modo, en el 5% de los pacientes con cirrosis hepática compensada se detecta un CHC, mientras que este porcentaje alcanza el 15%, en los pacientes que ingresan por hemorragia debida a varices esofágicas y/o descompensación de su hepatopatía.

### **2.1. Cirrosis**

La cirrosis hepática consiste en una alteración histológica difusa, caracterizada por la presencia de fibrosis y la formación de nódulos de regeneración, que se traduce en dos síndromes fundamentales, responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad: insuficiencia hepatocelular e hipertensión portal.<sup>13</sup>

La cirrosis hepática cursa habitualmente con un periodo asintomático u oligosintomático, de duración variable, que se ha venido a denominar fase compensada de la enfermedad. En esta fase los pacientes pueden tener hipertensión portal y varices esofágicas. A medida que la enfermedad evoluciona, con el desarrollo de un mayor grado de hipertensión portal y mayor deterioro de la función hepática, se desarrollan las complicaciones de la cirrosis: ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática o ictericia, que señalan el inicio de la fase de enfermedad descompensada. Igualmente los pacientes con cirrosis pueden desarrollar carcinoma hepatocelular, que acelera el curso de la enfermedad tanto en la fase compensada como descompensada. La progresión de

la cirrosis compensada lleva al desarrollo de cirrosis descompensada, mientras que en la fase descompensada la progresión conlleva al riesgo de exitus.<sup>13</sup>

- Cirrosis compensada: durante la fase de la cirrosis compensada aproximadamente el 40% de los pacientes puede presentar síntomas inespecíficos como astenia, anorexia, pérdida de peso o molestias en el hipocondrio derecho. En la exploración física se puede intuir la presencia de enfermedad hepática avanzada por la presencia de hepatomegalia (que aparece en el 80% de los casos), esplenomegalia (aproximadamente en el 30%) o estigmas cutáneos de hepatopatía crónica (entre el 30-40%) como son las arañas vasculares, las telangiectasias o el eritema palmar.
- Cirrosis descompensada: el desarrollo de ascitis, la hemorragia por varices, la encefalopatía hepática o la aparición de ictericia marcan el inicio de la fase descompensada. Una vez alcanzada esta fase, el pronóstico con respecto a la supervivencia empeora ostensiblemente, con una supervivencia al año y a los dos años del 61% y el 50%, respectivamente, y una supervivencia a los 10 años del 7%. Es de destacar que el desarrollo de ascitis, la hemorragia por varices y en menor medida la encefalopatía hepática se relacionan fundamentalmente con la presencia de hipertensión portal, mientras que el desarrollo de ictericia se asocia a insuficiencia hepatocelular.<sup>13</sup>

La cirrosis debida a cualquier causa predispone al desarrollo del CHC, por lo tanto su sola presencia puede considerarse como una lesión pre maligna. De hecho, la mayoría de los pacientes en el mundo diagnosticados de CHC, tienen cirrosis subyacente.<sup>12</sup>

El CHC es la causa más común de exitus en los pacientes con cirrosis compensada. Estudios de cohortes europeos han informado que el hepatocarcinoma fue el responsable de la mayoría de los exitus debidos a problemas relacionados con el hígado, de los cuales el 54-70% eran pacientes con cirrosis compensada de diferentes etiologías y el 50% eran pacientes con cirrosis debida a VHC.<sup>12</sup>

La prevención y el manejo eficaz de las complicaciones propias de la cirrosis como son la ascitis, la hemorragia de varices esofágicas y el apoyo con tratamiento de la abstinencia alcohólica,<sup>12</sup> conlleva a un aumento de la supervivencia de los pacientes con cirrosis y una disminución del desarrollo del hepatocarcinoma.

## **2.2. Infecciones víricas**

### **2.2.1. Virus de la hepatitis C**

En Europa la etiología más frecuente de CHC es la infección por VHC. En España más del 70% de los pacientes con CHC presentan anticuerpos frente al VHC.

El desarrollo de CHC en pacientes con VHC es mayor si presentan cirrosis hepática, con una incidencia del 2-8% al año. En los pacientes no cirróticos infectados con VHC, el riesgo de desarrollar CHC es mucho menor. Por lo tanto, se deben realizar controles rutinarios para detectar precozmente la aparición de signos predictivos de CHC, como es la reducción en el recuento de plaquetas ( $< 100.000/\mu\text{L}$  predice mayor riesgo), el aumento de la bilirrubina sérica y de las transaminasas hepáticas.<sup>14</sup>

Se considera que el desarrollo de CHC por VHC se debe a la unión de proteínas víricas a factores de transcripción y/o por la lesión oxidativa del DNA, debida al proceso de inflamación/reparación crónica, que produce el virus.

### **2.2.2. Virus de la hepatitis B**

El riesgo de desarrollar CHC en pacientes con VHB es 100 veces mayor que en los no infectados. En Europa la aparición de CHC en los pacientes con VHB se produce principalmente en el seno de la cirrosis hepática establecida.

En los pacientes no cirróticos, con anticuerpos anti-HBe positivos y varios años de inactivación de la replicación viral, se ha observado menor incidencia de CHC. En caucásicos portadores de VHB, sin cirrosis, sin infección activa y con bajos niveles de transaminasas, la incidencia descrita de CHC es baja. Sin embargo hay factores de

riesgo adicionales que hay que tener en cuenta como: edad avanzada, la persistencia de replicación viral, la coinfección con VHC o infección por virus de la inmunodeficiencia humana y la existencia de otras enfermedades del hígado.<sup>14</sup>

### **2.3. Alcohol**

El consumo de alcohol es un hábito muy arraigado y culturalmente aceptado en los patrones sociales de los países de nuestro entorno. España, en 1987, ocupaba el tercer lugar en cuanto al consumo de alcohol a nivel mundial, estimándose que un consumo superior a los 60 g/día en hombres y 40 g/día en mujeres aumenta el riesgo para el desarrollo de lesión hepática (esteatosis, hepatitis o cirrosis), siendo más susceptibles las mujeres.<sup>12</sup> La severidad de la lesión hepática se correlaciona con la cantidad de alcohol consumida al día y con el mantenimiento en el tiempo, calculándose en nuestro país que más de un 7% de la población lo consume por encima de los umbrales de riesgo.<sup>15</sup>

### **2.4. Otras causas**

La exposición medio ambiental a determinadas toxinas puede predisponer al desarrollo de CHC. Estas toxinas son aflatoxinas producidas por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, presentes en alimentos almacenados en condiciones de humedad, como el maíz y el cacahuete. La aflatoxina induce una lesión genética específica en p53 y, posiblemente, ello facilita la acción oncogénica del VHB en las áreas (sudeste asiático) en las que ambos agentes son prevalentes.<sup>16,17</sup>

Existen otras causas menos comunes, relacionadas con errores inherentes de metabolismo, que incrementan el riesgo de desarrollar CHC, como son: la hemocromatosis autoinmune, la hepatitis autoinmune, la enfermedad de Wilson, la porfiria cutánea tardía o la deficiencia de alfa-1 antitripsina.<sup>12</sup>

La hepatitis esteatótica no alcohólica y la diabetes mellitus, están relacionadas con el desarrollo de CHC, aunque la patogénesis no es bien conocida.<sup>12,16,18</sup>

### **3. PREVENCIÓN DEL CHC**

La prevención eficaz del desarrollo de CHC se debe conseguir evitando la adquisición de factores de riesgo (prevención primaria). El mejor ejemplo es la caída drástica de la incidencia de CHC en Taiwán tras la implementación universal de la vacuna frente al VHB. Lamentablemente, una vez que se ha desarrollado la cirrosis hepática, el riesgo de CHC se mantiene a pesar de obtener una respuesta viral persistente tras tratamiento y el único método eficaz para poder disminuir la mortalidad asociada al CHC, es diagnosticar la enfermedad de forma temprana mediante programas de detección precoz.<sup>19</sup>

### **4. SUPERVIVENCIA EN EL CHC**

La mejora de la supervivencia en los pacientes con CHC puede verse beneficiada por la presencia de programas de detección precoz. Así, un CHC diagnosticado tras presentar síntomas, tiene una supervivencia media a los 5 años del 0-10%; por el contrario, un CHC diagnosticado en estadio precoz, puede alcanzar una supervivencia a los 5 años superior al 50%, tras aplicar terapias como la resección o el trasplante hepático.<sup>14</sup>

Los programas de detección precoz se deben considerar en pacientes con elevado riesgo para el desarrollo de CHC. Se trata, como ya se ha indicado previamente, de pacientes cirróticos con infección por VHB, los pacientes no cirróticos pero con elevada carga de DNA de VHB, pacientes con infección por VHC y los cirróticos por cualquier otra causa.<sup>14</sup> La detección precoz se puede realizar mediante las pruebas de imagen como la ecografía hepática (US) cada 6-12 meses, asociada o no a los niveles en plasma de alfa-fetoproteína (AFP), con la intención de detectar un hepatocarcinoma en estadio temprano y que sea susceptible de tratamiento quirúrgico curativo. A pesar de la mejora de la supervivencia en algunos pacientes gracias a los programas de detección precoz, no hay, sin embargo, datos que confirmen que la detección de nuevas lesiones mejore la supervivencia a largo plazo en los cirróticos Child-Pugh B y C, ya que en estos pacientes están limitadas igualmente las opciones a tratamientos curativos.<sup>14,20</sup>

## 5. **DIAGNÓSTICO DEL CHC**

El diagnóstico es complicado, requiere la ayuda de pruebas analíticas, pruebas de imagen e incluso, en ocasiones, confirmación histológica.

Lo ideal es diagnosticarlo cuando todavía la lesión es pequeña, pero la ausencia de síntomas y signos que la identifiquen, hace que en muchas ocasiones se diagnostique tarde, obteniendo peores resultados.

El CHC puede cursar con síntomas de cirrosis descompensada, como sangrado de varices, hepatomegalia, ascitis y encefalopatía, además de síntomas no específicos, como ictericia, pérdida de peso y dolor abdominal.

### 5.1. **Pruebas analíticas**

Entre los marcadores séricos que pueden ser útiles en el diagnóstico del hepatocarcinoma destaca la alfa-fetoproteína (AFP). La AFP es una glicoproteína que se sintetiza en el hígado embrionario, células del saco vitelino y en el saco intestinal del feto, en el primer trimestre del embarazo. La concentración sérica disminuye rápidamente después del nacimiento y su expresión se deprime en adultos, cuyos niveles normales en suero deben ser menores de 11 ng/mL.

Aunque no es un marcador tumoral específico de CHC,<sup>12,16,21</sup> la AFP puede ayudar a su diagnóstico, ya que se encuentra elevada en el 60-70% de los pacientes con este tumor.<sup>21,22</sup> Existen otras patologías como los carcinomas embrionarios, cáncer gástrico y de pulmón, en los que también puede estar aumentada. Además, los adultos con enfermedad hepática relacionada con alta regeneración de hepatocitos, pueden expresar AFP en ausencia de cáncer.

Los niveles obtenidos de AFP deben ser contrastados con pruebas de imagen. Son factores predictivos de CHC la presencia de cirrosis y niveles de AFP > 400-500 ng/mL.<sup>21</sup>

Se están estudiando otros biomarcadores séricos característicos de CHC que, usados solos o en combinación con los niveles de AFP, ayuden a evaluar el diagnóstico o el pronóstico de los pacientes con CHC:

- Desgamma-carboxiprotrombina, que es una proteína inducida por ausencia de vitamina K-II.
- AFP-L3, una isoforma de la AFP.<sup>21,23</sup>
- AFP glicosilada, Glypican-3, etc.

De momento, ninguno de ellos ha demostrado tener unos niveles de precisión diagnóstica que justifiquen su uso de forma rutinaria en el seguimiento de los pacientes de riesgo.<sup>21,23</sup>

Otros parámetros de laboratorio (Tabla 4) que se ven alterados en los pacientes con CHC y que pueden ayudar a su diagnóstico son:

- **Albúmina:** es la principal proteína de la sangre, se sintetiza en el hígado, por lo tanto se puede ver disminuida en estadios avanzados de cirrosis hepática, entre otras situaciones.
- **Bilirrubina:** es un pigmento amarillo-anaranjado que procede del metabolismo del grupo “hemo” de la degradación de los hematíes (85%) y del catabolismo de hemoproteínas tisulares. Esta degradación se produce en el hígado pero, en estadios de cirrosis hepática avanzados, se alteran los mecanismos de metabolismo de la bilirrubina en el hepatocito y ésta aumenta.
- **Enzimas hepáticas:** cualquier lesión del hígado que produzca histólisis y necrosis causa la liberación de varias enzimas. La medición de estas enzimas permite evaluar la extensión del daño hepático:
  - **Transaminasas hepáticas: GOT** (AST: aspartato aminotransferasa) y **GPT** (ALT: alanino aminotransferasa). Son enzimas celulares cuya elevación en suero es el resultado de su salida a la sangre como consecuencia de necrosis hepatocelular.

- **Actividad de Protrombina (AP) o Ratio Internacional Normalizada (INR):**  
El hígado tiene un papel clave en el proceso de la coagulación, ya que en él se sintetizan la mayoría de los factores de la coagulación, así como sus inhibidores. Por lo tanto cualquier daño hepático puede alterar los valores de la AP o del INR.

Valores normales de los parámetros de laboratorio	
Parámetros	Rango
Albúmina (g/dL)	3,5 – 5,2
Bilirrubina total (mg/dL)	0,1 – 1,2
Alfa-fetoproteína (ng/mL)	< 11
GOT (U/L)	5 – 37
GPT (U/L)	5 – 41
Actividad de protrombina (%)	70 – 100
INR	0,9 – 1,2

GOT (AST: aspartato aminotransferasa), GPT (ALT: alanino aminotransferasa),  
INR (ratio internacional normalizada)

**Tabla 4.** Descripción del rango de los valores normales de los parámetros de laboratorio utilizados para el diagnóstico de hepatocarcinoma

Para un buen seguimiento de los pacientes con CHC se debe controlar también la función renal, a través de los niveles de creatinina sérica y realizar recuento sanguíneo completo.

## 5.2. Pruebas de imagen

Hasta hace unos años el diagnóstico se realizaba mediante estudio anatomopatológico. Los riesgos y, fundamentalmente, las limitaciones de la biopsia hepática mediante punción de aspiración con aguja fina (PAAF), llevaron a la búsqueda de otros posibles métodos diagnósticos:

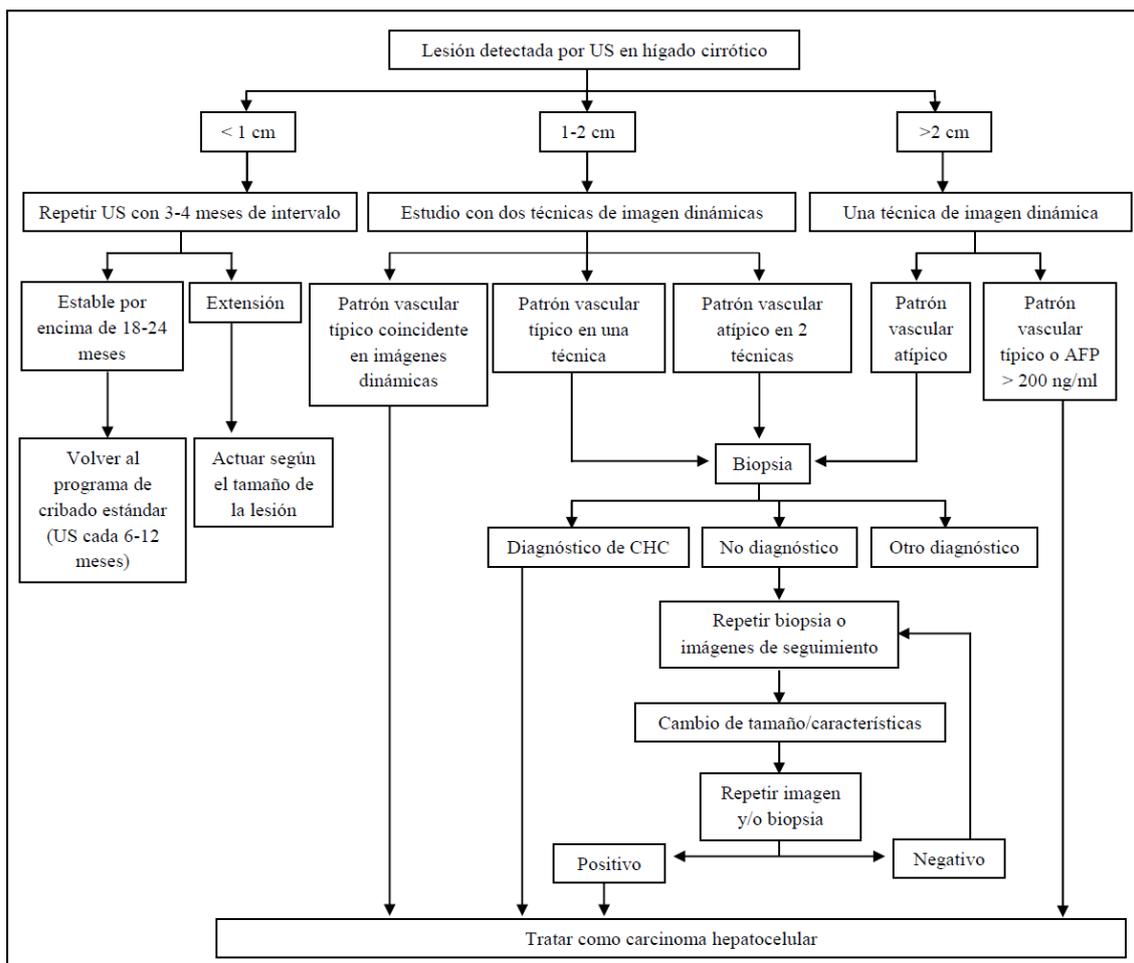
- Las conclusiones de la conferencia monotemática de la EASL (European Association for the Study of the Liver) sobre el manejo del CHC, celebrada en Barcelona en el año 2000, definieron por primera vez unos criterios diagnósticos no invasivos que permitían establecer un diagnóstico definitivo de CHC, sin necesidad de confirmación histológica, en pacientes cirróticos, con nódulos mayores de 2 cm.
- En el año 2005 la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) publicó los criterios de diagnóstico, en las guías de práctica clínica del CHC, que han sido aceptados por la EASL y los grupos de expertos de las diferentes sociedades científicas nacionales implicadas en el manejo del CHC.

Estos criterios se basan en la detección del patrón vascular característico, definido por captación homogénea de contraste en fase arterial, seguido de lavado de contraste en fase venosa.<sup>19</sup>

Los nódulos del CHC presentan una vascularización característica con predominio arterial, ya que estos tumores se nutren principalmente de la arteria hepática. Esto los diferencia del resto de parénquima hepático en el que la vascularización es mixta, portal y arterial.

Este fenómeno determina un patrón vascular específico consistente en una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido (*wash out*) del contraste en fase venosa portal o tardía.

Las pruebas de imagen utilizadas para el diagnóstico de CHC son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y los ultrasonidos (US).<sup>21,24</sup> La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) propone un algoritmo de diagnóstico basado en la realización de técnicas de imagen dinámicas (US con contraste, TC trifásica, RM dinámica). La secuencia de estas pruebas viene determinada por el tamaño del nódulo tumoral a estudiar según el algoritmo de Bruix y Sherman (Figura 3).



US (ultrasonidos), CHC (carcinoma hepatocelular), AFP (alfa-fetoproteína)

**Figura 3.** Esquema del algoritmo utilizado tras el hallazgo de nódulos hepáticos en hígado cirrótico para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Adaptado de Bruix y Sherman.<sup>14</sup>

### 5.2.1. Ultrasonidos

Los ultrasonidos (US) son la técnica de elección en lesiones focales. El CHC puede aparecer como una lesión hiperecoica, hipoecoica o como una lesión aparente. Cualquier masa detectada por US en un paciente cirrótico es sospechosa de ser un CHC, sobre todo si es mayor a 1 cm de tamaño. Como técnica de diagnóstico los US tienen una sensibilidad del 65-80% y una especificidad mayor del 90%.<sup>19,21</sup>

Esta técnica permite la detección temprana de tumores pequeños (hasta 1 cm). Esta detección se complica en el caso de pacientes cirróticos en los que la arquitectura del parénquima hepático está alterada.<sup>21</sup>

Las características ecográficas del CHC dependen de las características del nódulo y del tamaño tumoral. La mayoría de los nódulos menores de 3 cm están bien definidos, son homogéneos y sin realce posterior. A medida que el tumor crece, este se vuelve menos homogéneo y más hiperecoico e isoecoico, debido a la generación de grasa. Además los US se pueden utilizar para visualizar la estructura vascular y la presencia de adenopatías (Figura 3).<sup>21</sup>

### **5.2.2. Tomografía computarizada**

La tomografía computarizada (TC) es la técnica de elección para diagnosticar el estadio del CHC. Se compone de cuatro fases: fase precontraste, fase arterial, fase venosa y fase de retraso. Durante la TC se administra contraste que se observa a los 25 seg (fase arterial), a los 70 seg (fase venosa portal) y a los 300 seg (fase de equilibrio), por lo que se denomina TC trifásico.<sup>21</sup>

El CHC aparece hipervascular en la fase arterial debido a que la arteria hepática proporciona la principal fuente de sangre y aparece más hipodensa durante la fase de retraso, que se atribuye al rápido lavado del contraste.<sup>21</sup>

La sensibilidad de la técnica es de hasta el 100% en los tumores mayores de 2 cm, del 93% para tumores entre 1-2 cm y del 60% para tumores menores de 1 cm. La TC es la técnica estandarizada para el control de la respuesta a las terapias loco-regionales.<sup>21</sup>

### **5.2.3. Resonancia Magnética**

La resonancia magnética (RM) se utiliza para mejorar la detección y caracterización de las lesiones de CHC. Usando la técnica con gadolinio en general la lesión se intensifica en fase arterial, se vuelve isointensa en fase portal y disminuye la intensidad en la fase de retraso. La RM es más precisa que la TC y los US en la detección de CHC y la estimación del tamaño tumoral. También se ha visto más precisa para diferenciar CHC de nódulos displásicos en pacientes con hígado cirrótico, diferenciar la arquitectura interna del tumor, los márgenes tumorales y la invasión vascular

intrahepática. La sensibilidad depende del tamaño tumoral, siendo del 95% en nódulos mayores de 2 cm, mientras que en menores de 2 cm disminuye hasta un 30%.<sup>21</sup>

Es importante destacar que existen nódulos de tamaño inferior a 20 mm que son hipovasculares en la fase arterial de los estudios dinámicos de imagen, probablemente por el desarrollo insuficiente de vasos neoformados. Por ello, con los criterios de diagnóstico no invasivos, únicamente se podrán diagnosticar aquellos CHC que hayan desarrollado una completa neoangiogénesis, hecho que en muchas ocasiones no ocurre en lesiones de tamaño inferior a 20 mm. Por lo tanto, en estos casos, la biopsia tiene un papel importante.<sup>19</sup>

### **5.3. Biopsia hepática**

La biopsia hepática percutánea se recomienda solo en los casos en los que todas las pruebas de imagen son dudosas o en el caso de que exista un nódulo de 1-2 cm y si no se aprecia el aumento de hipervascularidad por técnicas de imagen. Conlleva riesgos graves como el sangrado o propagación del tumor.<sup>25</sup> En algunos casos está contraindicada debido a la localización del tumor, la presencia de ascitis o de trastornos severos de la coagulación.<sup>19</sup>

Además, la biopsia de nódulos de pequeño tamaño (menores de 2 cm) está asociada a un 30-40% de falsos negativos, debido a errores en el muestreo o a la dificultad de diferenciar el CHC bien diferenciado de otras lesiones premalignas.

La biopsia de confirmación se realiza bajo control ecográfico, puede realizarse mediante punción de aspiración con aguja fina (PAAF) o con aguja de corte<sup>19</sup> posteriormente es analizada por patólogos expertos que determinan si la muestra es positiva o negativa.

## **6. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA**

Existen múltiples escalas o clasificaciones que permiten evaluar la función hepática, evaluar el pronóstico y/o predecir la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática crónica en general y con carcinoma hepatocelular en particular. Además, estas clasificaciones ayudan a decidir el tipo de tratamiento a realizar en un paciente concreto.<sup>16</sup>

Unas escalas son aplicables a enfermedades hepáticas crónicas en general: Sistema Child-Pugh, MELD y CLIP. Otras son aplicables sólo si existe hepatocarcinoma: TNM y Okuda. También se utilizan escalas de estado general del paciente: ECOG.

### **6.1. Sistema Child-Pugh**

En 1964 Child-Pugh y Turcotte<sup>26</sup> publicaron una clasificación para evaluar el riesgo quirúrgico en pacientes cirróticos que habían sufrido una hemorragia por varices esofágicas y estaban a la espera de la realización de cirugía de derivación portosistémica. Estos autores consideraron 5 variables: ascitis, encefalopatía, estado nutricional y los niveles séricos de albúmina y bilirrubina. A partir de estas variables, se clasificaba a los pacientes en la clase A, B o C, en relación con el mejor a peor pronóstico, respectivamente.

En 1973, Pugh et al.<sup>27</sup> utilizaron una versión modificada de este sistema, sustituyendo el estado nutricional por el tiempo de protrombina y asignando una puntuación que va desde 1 a 3 para cada variable. Esta nueva versión pasó a denominarse sistema Child-Pugh.

Posteriormente, esta clasificación se ha utilizado para predecir el resultado de la cirugía en pacientes cirróticos en general y, más específicamente, para estratificar a los pacientes en lista de espera para trasplante hepático. Estas clasificaciones no han sido validadas estadísticamente, pero se han utilizado durante años, poniendo de manifiesto algunos problemas:

- En primer lugar, tanto el grado de ascitis como el de encefalopatía son evaluaciones subjetivas, obtenidas mediante examen físico; aunque la ascitis se puede medir por ecografía y la encefalopatía mediante pruebas psicométricas o por alteración del electroencefalograma, no deja de ser una evaluación subjetiva.
- En segundo lugar, el tratamiento puede influenciar en la aparición de los síntomas:
  - La ascitis puede estar influenciada por el tratamiento con diuréticos o la infusión de albúmina.
  - La encefalopatía por la administración de lactulosa.
- Se categorizó con diferente pronóstico según el valor analítico obtenido. La actividad de protrombina se puede ver influenciada por la sensibilidad de la técnica de detección utilizada en el laboratorio.
- El índice de Ratio Internacional Normalizado ha sustituido al tiempo de protrombina a pesar de que se puede ver alterado por el efecto anticoagulante de la warfarina o el acenocumarol y no reflejar el verdadero estado de afectación hepática.
- No incluye la función renal

A pesar de las limitaciones, el sistema Child-Pugh es el más utilizado actualmente para valorar la función hepática en los pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente cirrosis.

Para valorar el grado de cirrosis es necesario, según este sistema, analizar la presencia y el grado de ascitis y encefalopatía y varios parámetros de laboratorio (Tabla 5).

<b>Sistema Child-Pugh para evaluación de la función hepática</b>			
<b>PUNTUACIÓN</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ascitis</b>	Ausente	Leve	Moderada
<b>Encefalopatía</b>	No	Grado 1-2	Grado 3-4
<b>Albúmina (g/dL)</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	<2	2-3	>3
<b>AP (%) o INR</b>	>50 o <1,7	30-50 o 1,8-2,3	<30 o >2,3

AP (actividad de protrombina), INR (ratio internacional normalizada)

**Tabla 5.** Esquema del sistema de clasificación Child-Pugh en función de la puntuación obtenida por la presencia de ascitis, encefalopatía y los parámetros analíticos.

El sistema Child-Pugh divide a los pacientes en 3 estadíos y determina la probabilidad de supervivencia (Tabla 6):<sup>28</sup>

**a) Cirrosis compensada:**

**a.1.** Child-Pugh A (cirrosis leve): bajo riesgo

**b) Cirrosis descompensada:**

**b.1.** Child-Pugh B (cirrosis moderada): riesgo intermedio

**b.2.** Child-Pugh C (cirrosis grave): riesgo alto

<b>Estadíos del sistema Child-Pugh</b>			
<b>Child-Pugh</b>	<b>Puntos</b>	<b>Supervivencia de 1 año</b>	<b>Supervivencia de 2 años</b>
<b>A</b>	5-6	100%	85%
<b>B</b>	7-9	80%	60%
<b>C</b>	10-15	45%	35%

**Tabla 6.** Estadíos del sistema Child-Pugh en función de los puntos obtenidos, y supervivencia media estimada para cada estadío.

Un inconveniente de este sistema de clasificación es que no incorpora los signos de hipertensión portal, como varices esofágicas o esplenomegalia, aunque éstas pueden

detectarse por métodos de imagen (TC o RM).<sup>28</sup> Otro inconveniente es que no distingue el estadio C de grado medio, del estadio C de grado grave.

## 6.2. Sistema MELD

El sistema MELD (Model for End Stage Liver Disease) es un sistema que valora la reserva hepática, basado en parámetros de laboratorio como bilirrubina, creatinina e INR (Tabla 7). Clasifica a los pacientes mayores de 12 años según una escala numérica que va desde 6 (menos grave) hasta 40 (muy grave).

Sistema MELD para enfermedad hepática
<b>MELD</b> = 3,8 x Ln (bilirrubina) + 11,2 x Ln (INR) + 9,6 x Ln (creatinina) + 6,4
Ln (logaritmo neperiano), INR (ratio internacional normalizada)

**Tabla 7.** Fórmula para calcular el valor en la escala MELD a partir de los parámetros analíticos de bilirrubina y creatinina sérica y el INR

Es un modelo creado en el año 2000, cuando Malinchoc et al desarrollaron un modelo estadístico para predecir la supervivencia e identificar a los pacientes con enfermedad hepática, que tras la colocación de shunt portosistémico transyugular intrahepático, tenían una mortalidad de 3 meses o inferior. Este modelo resultó ser mejor que el de Child-Pugh, en la predicción de la supervivencia, especialmente en pacientes clase B con deterioro de la función renal.<sup>28</sup>

Este sistema fue adoptado por el sistema UNOS (United Network Organ Sharing), para determinar una nueva política de asignación de órganos, según la supervivencia esperada en los pacientes en lista de espera para trasplante, en función del riesgo que tenían de morir dentro de los tres meses siguientes y, en menor grado, como predictor de los resultados post-trasplante. Este sistema también se ha utilizado para predecir la supervivencia a los tres meses en pacientes que van a portar shunt portosistémico transyugular intrahepático.

Aún no existe consenso sobre cuál de los dos sistemas de valoración de la función hepática es mejor, ya que incluyen parámetros diferentes, puesto que el sistema MELD contiene la función renal pero no refleja datos subjetivos como la encefalopatía o la ascitis y además no se ha evaluado en pacientes que no estén en lista de espera para trasplante.

Según la Sociedad Española de Trasplante Hepático las principales ventajas del sistema MELD son las siguientes:<sup>29</sup>

- Se basa en variables seleccionadas por un método estadístico y no empíricamente.
- Las variables son objetivas y difícilmente influenciadas por factores externos.
- Cada variable tiene un peso en el modelo según su influencia real en el pronóstico.
- El sistema de puntuación es continuo, lo que ayuda a clasificar a los individuos de forma más precisa en poblaciones grandes.

No obstante, el sistema MELD también tiene limitaciones. Las variables incluidas en el sistema MELD son teóricamente objetivas, no sujetas a una interpretación subjetiva; sin embargo, en la práctica clínica, la bilirrubina y la creatinina pueden alterarse por determinados tratamientos (sobre todo por diuréticos), sepsis o hemólisis. La elección del INR, en vez de otro parámetro de la coagulación, también es motivo de controversia, ya que este parámetro puede variar de un laboratorio de otro según el tipo de reactivo utilizado.<sup>29</sup>

Otro punto importante de conflicto es el referido a las complicaciones de la hipertensión portal, como la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea y la encefalopatía, que predicen mortalidad por sí mismas y, sin embargo, son excluidas del sistema MELD.<sup>29</sup>

Otra limitación importante del sistema MELD es su incapacidad para priorizar adecuadamente los pacientes con función hepática y renal conservadas; los ejemplos

más claros de ello son los pacientes con cirrosis hepática compensada y carcinoma hepatocelular.<sup>29</sup>

Cuando existe hepatocarcinoma, los sistemas de estadiaje incorporan otros aspectos, para valorar el pronóstico o predecir la supervivencia, como son el tamaño del tumor, la extensión a estructuras cercanas y la presencia de metástasis. Dentro de estos se incluyen el sistema del comité americano del cáncer (TNM),<sup>20</sup> el Okuda, el sistema del Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)<sup>20</sup> y el sistema de clasificación Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC).<sup>30</sup>

### 6.3. Sistema TNM

Clasifica según las siguientes características del tumor: tamaño (T), existencia de nódulos linfáticos afectados (N) y de metástasis a distancia (M). Este sistema reconoce la presencia de invasión vascular como otro factor predictor del pronóstico del paciente (Tabla 8). En función de estas características se clasifica la enfermedad en 6 estadios diferentes (Tabla 9).<sup>20</sup>

<b>Sistema de estadificación TNM para el hepatocarcinoma</b>	
<b>Tumor primario (T)</b>	
<b>T1</b>	Tumor solitario sin invasión vascular
<b>T2</b>	Tumor solitario, con invasión vascular o múltiples tumores no >5cm
<b>T3</b>	Múltiples tumores >5cm o tumor que invade la vena porta o vena hepática
<b>T4</b>	Tumor que invade los órganos cercanos o perfora el peritoneo
<b>Nódulos linfáticos cercanos (N)</b>	
<b>N0</b>	No afectación de los nódulos linfáticos cercanos
<b>N1</b>	Afectación de los nódulos linfáticos cercanos
<b>Metástasis distantes (M)</b>	
<b>M0</b>	No hay metástasis a distancia
<b>M1</b>	Hay metástasis más allá del hígado

**Tabla 8.** Sistema de estadificación TNM para el hepatocarcinoma. Adaptación de Jelic et al.<sup>20</sup>

<b>Estadíos del sistema TNM para el hepatocarcinoma</b>			
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III A</b>	T3	N0	M0
<b>III B</b>	T4	N0	M0
<b>III C</b>	Cualquier T	N1	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Tabla 9.** Estadíos del hepatocarcinoma según el sistema TNM. Adaptación de Jelic et al.<sup>20</sup>

#### 6.4. Sistema Okuda

Propone un pronóstico del paciente con CHC incluyendo el tamaño del tumor y tres medidas del grado de cirrosis (ascitis, albúmina y bilirrubina sérica) (Tabla 10).<sup>31</sup>

<b>Sistema Okuda para el hepatocarcinoma</b>		
<b>PUNTUACIÓN</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Tamaño del tumor</b>	<50% del hígado	>50% del hígado
<b>Ascitis</b>	No	Si
<b>Albúmina (g/dL)</b>	≥ 3	< 3
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	< 3	≥ 3

**Tabla 10.** Sistema de clasificación Okuda para el hepatocarcinoma. Adaptación de Okuda et al.<sup>31</sup>

Este sistema clasifica a los pacientes en 3 estadíos según la puntuación obtenida y predice una supervivencia media (Tabla 11).<sup>31,32</sup>

Estadíos del Sistema Okuda para el hepatocarcinoma		
Okuda	Puntos	Supervivencia estimada (meses)
I	0	8,3
II	1-2	2
III	3-4	0,7

**Tabla 11.** Estadíos del sistema Okuda para el hepatocarcinoma en función de la puntuación obtenida, y la supervivencia media estimada en meses para cada estadio. Adaptación de Okuda et al.<sup>31</sup>

### 6.5. Sistema CLIP

El sistema CLIP incluye datos como el sistema Child-Pugh, las características morfológicas y extensión del tumor, los niveles séricos de AFP y la presencia de trombosis venosa portal, para predecir la supervivencia (Tabla 12).<sup>20,33</sup>

Sistema CLIP para el hepatocarcinoma			
PUNTUACIÓN	0	1	2
Estadio Child-Pugh	A	B	C
Morfología del tumor y extensión	Uninodular y extensión <50%	Multinodular y extensión <50%	Masivo y extensión ≥50%
AFP (ng/mL)	<400	>400	
Trombosis venosa portal	No	Si	

AFP (alfa-fetoproteína)

**Tabla 12.** Sistema de clasificación CLIP para el hepatocarcinoma. Adaptación de Jelic et al.<sup>20</sup>

Clasifica a los pacientes en 3 estadios:<sup>33</sup>

- a) **Estadio temprano** (0 puntos): supervivencia mediana de 36 meses.
- b) **Estadio intermedio** (1-3 puntos): supervivencia mediana que va desde 22 meses en el caso de 1 punto, 9 meses con 2 puntos y 7 meses con 3 puntos.

- c) **Estadío avanzado** (4-6 puntos): supervivencia mediana de 3 meses en cualquiera de los casos.

Varios estudios han afirmado que el nuevo sistema CLIP es el mejor predictor de la supervivencia ya que aporta información más exacta, es estadísticamente más eficaz, y tiene mayor poder predictivo de supervivencia, comparado con TNM, Okuda y Child-Pugh.<sup>32,33</sup>

## 6.6. Sistema BCLC

El sistema BCLC se basa en datos como el alcance de la lesión primaria, el estado funcional, la presencia de síntomas constitucionales, invasión vascular y extrahepática y los estadios del sistema Okuda (Tabla 13).

Sistema BCLC para el hepatocarcinoma				
Estadío BCLC	PST	Estadío tumor	Estadío Okuda	Estado de función hepática
<b>A: CHC temprano</b>	0			
<b>A1</b>	0	Nódulo único (<5cm)	I	No HTP y bilirrubina normal
<b>A2</b>	0	Nódulo único (<5cm)	I	HTP y bilirrubina normal
<b>A3</b>	0	Nódulo único (<5cm)	I	HTP y bilirrubina anormal
<b>A4</b>	0	3 nódulos (<3cm)	I-II	Child-Pugh: A-B
<b>B: CHC intermedio</b>	0	Multinodular y grande	I-II	Child-Pugh: A-B
<b>C: CHC avanzado</b>	1-2*	Invasión vascular, metástasis extrahepáticas*	I-II	Child-Pugh: A-B
<b>D: CHC terminal</b>	3-4**		III	Child-Pugh: C**

PST (performance status según escala ECOG), HTP (hipertensión portal), \*PST 1-2 o invasión vascular /enfermedad extrahepática, \*\*PST 3-4 o Okuda III/ Child-Pugh C

**Tabla 13.** Sistema de clasificación BCLC para el hepatocarcinoma. Adaptación de Grieco et al.<sup>30</sup>

Comprende cuatro etapas que seleccionan los mejores candidatos para las mejores terapias disponibles actualmente:

- a) **Fase inicial** (A) incluye pacientes con tumores iniciales asintomáticos adecuados para las terapias radicales: resección, trasplante o tratamientos percutáneos.
- b) **Fase intermedia** (B) comprende los pacientes con CHC multinodular asintomático.
- c) **Fase avanzada** (C) incluye pacientes con tumores sintomáticos o con un patrón invasivo tumoral (invasión vascular y propagación extrahepática). En las etapas B y C, los pacientes pueden recibir tratamientos paliativos.
- d) **Fase terminal** (D) contiene a los pacientes con muy mal pronóstico (Okuda etapa III) que deberían recibir sólo tratamiento sintomático.<sup>14,34</sup>

Características de los diferentes estadíos:

- **Estadío A y B:** todos los criterios deben cumplirse.
- **Estadío C:** al menos un criterio debe cumplirse, \*PST: 1-2 o invasión vascular/metástasis extrahepáticas.
- **Estadío D:** al menos un criterio debe cumplirse, \*\*PST: 3-4 u Okuda estadío III/Child-Pugh C.

### 6.7. **Escala ECOG**

Otro aspecto importante que debe evaluarse porque influye en las decisiones terapéuticas, es el estado funcional del paciente. Existe una escala que evalúa la calidad de vida del paciente oncológico, conocida como ECOG. Fue diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud.<sup>35</sup>

Esta escala es utilizada por los médicos e investigadores para evaluar cómo está progresando la enfermedad de un paciente, evaluar cómo la enfermedad afecta a las

capacidades de la vida diaria del paciente, y determinar el tratamiento adecuado y el pronóstico.<sup>36</sup>

La escala ECOG puntúa de 0 a 5 y el significado de sus valores es el siguiente:<sup>35,36</sup>

- **ECOG 0:** Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
- **ECOG 1:** Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).
- **ECOG 2:** En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante menos del 50% de las horas de vigilia.
- **ECOG 3:** Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
- **ECOG 4:** Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
- **ECOG 5:** Muerto.

## **7. FISIOPATOLOGÍA DEL CHC**

El CHC es una lesión que preserva la estructura del hígado y con márgenes indistinguibles macroscópicamente. Presenta cambios en la estructura celular, ya que aparecen células en acinos, trabéculas delgadas y remodelación de los vasos. El tumor puede invadir el recorrido de la vena porta en algún punto.

En el CHC temprano, aumenta el aporte de sangre procedente de la vena porta aunque no muestra enrojecimiento en el examen angiográfico, lo contrario que sucede en el CHC tardío.<sup>37</sup>

Se trata de un tipo de tumor muy agresivo, la mayoría de los pacientes con CHC suelen morir antes de un año desde su diagnóstico. Desgraciadamente el CHC es frecuentemente diagnosticado en la fase tardía, cuando las terapias potencialmente curativas son menos eficaces. La mayoría de los pacientes suelen tener CHC recurrentes, que progresan rápidamente y que presentan invasión vascular e intrahepática, en los que la tasa de supervivencia a los 5 años es solo del 7%.

La angiogénesis juega un papel muy importante en el desarrollo del CHC, ya que el tumor necesita gran cantidad de sangre para nutrirse; por lo tanto, las terapias antiangiogénicas son muy prometedoras en su tratamiento.<sup>38</sup>

## **8. TRATAMIENTO DEL CHC**

En el CHC la base del tratamiento es la cirugía, aunque ésta no es siempre posible debido a la extensión del tumor, su localización o la disminución de la función hepática.

Una vez que la presencia de CHC está confirmada, existen diferentes técnicas a seguir; éstas se seleccionarán teniendo en cuenta el estado de la función hepática y el desarrollo de la enfermedad, evaluándolos con el sistema Child-Pugh, entre otros.

## **8.1. Cirugía**

### **8.1.1. Hepatectomía parcial**

Es una terapia potencialmente curativa en pacientes en estadios iniciales de CHC con un nódulo solitario. Se han obtenido resultados de un 50% de supervivencia global a 5 años y hasta un 70% para los pacientes con buena función hepática y estadios iniciales de CHC. Sin embargo, se ha visto recurrencia a los cinco años de la resección en un 70% de los casos.<sup>39</sup> Solo se recomienda en los pacientes que conservan buena función hepática (Child-Pugh: A), sin evidencia de hipertensión portal.

En la preparación de la cirugía hay que tener en cuenta las pruebas de imagen (TC y RM) para poder caracterizar el número y tamaño de las lesiones del CHC, detectar la presencia de nódulos satélite, metástasis extrahepáticas y si existe invasión de la vena porta o vena cava inferior.

Para que se trate de un tumor fácilmente resecable debe ser un nódulo solitario pequeño, sin invasión vascular, ya que con el tamaño aumenta el riesgo de invasión vascular y de recurrencia.<sup>40</sup>

La hepatectomía puede realizarse por laparoscopia. Desde principios de los años noventa los procedimientos laparoscópicos han sido aceptados en el tratamiento de diferentes enfermedades. La cirugía laparoscópica de los órganos sólidos, como el bazo, las glándulas suprarrenales o el riñón, se ha consolidado de forma clara; sin embargo, esto no ha sido así en el caso del hígado. Se debe, por un lado, a que la cirugía hepática se considera, en general, técnicamente difícil y, por otro, a que existe la posibilidad de una hemorragia grave que puede poner en peligro la vida del paciente, así como el teórico riesgo de embolia gaseosa debida al neumoperitoneo. A pesar de todo ello, y en parte debido a la aparición de nuevas tecnologías aplicadas a los instrumentos laparoscópicos, un reducido grupo de cirujanos hepatobiliares se ha decidido a iniciar la cirugía hepática por vía laparoscópica.

Los primeros procedimientos laparoscópicos consistían en la estadificación de los tumores con el fin de seleccionar a los pacientes candidatos a una laparotomía y una resección; posteriormente, se realizó la fenestración de los quistes hepáticos simples y en la actualidad se lleva a cabo la resección hepática como tal.<sup>41,42</sup>

El resultado de la cirugía viene dado por el sistema de clasificación CLIP, el cual incorpora el estadio del tumor y la función hepática para predecir la supervivencia.

### **8.1.2. Trasplante hepático**

El trasplante hepático (TH) es una terapia de intención curativa en pacientes con CHC temprano y cirrosis moderada-severa (Child-Pugh: B-C).

En las series iniciales, el TH en pacientes con hepatocarcinoma, se relacionaba con unas tasas de supervivencia muy reducidas, en relación con una elevada tasa de recidiva tumoral, básicamente por el gran tamaño tumoral de las lesiones.<sup>29</sup>

El estudio de Mazzaferro et al.,<sup>43</sup> publicado en el 2008, representó un cambio radical en la estrategia del manejo de estos pacientes, ya que demostró que la restricción de los criterios de aceptación para TH de los pacientes con CHC (nódulos únicos menores de 5 cm o hasta un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm) se correlacionaba con una mejoría espectacular, tanto en las tasas de supervivencia (75%, a los 5 años) como en las tasas de recurrencia tumoral (aproximadamente del 10%). Estos criterios restringidos se llamaron los criterios de Milan. Desde entonces, múltiples autores han corroborado estos resultados, por lo que se han convertido en los criterios aceptados por la mayoría de centros, incluido el sistema americano UNOS (United Network for Organ Sharing) de intercambio de órgano.<sup>14,16,29,43,44</sup>

Según el documento de consenso del año 2008 de la Sociedad Española de Trasplante Hepático,<sup>29</sup> se deben elegir los pacientes con disfunción hepática y cirrosis, como candidatos al TH, si reúnen las siguientes características:

- Deben reunir una puntuación mínima en las escalas de Child-Pugh y MELD para entrar en la lista de espera. Sólo deberían incluirse en lista de espera los pacientes con cirrosis descompensada, con una puntuación mayor o igual a 7 puntos en la clasificación Child-Pugh y una puntuación mayor a 10 puntos en el sistema MELD.
- Se recomienda la incorporación, en el Registro Español de Trasplante Hepático, de la clasificación de Child-Pugh (cualitativa y numérica), la puntuación MELD y el sodio sérico, tanto en el momento de incluir al paciente en la lista de espera como en el momento del TH.
- No debería trasplantarse a los pacientes en situación terminal, intubados, con fallo multiorgánico u otras circunstancias que se asocien con una supervivencia estimada post-trasplante inferior al 50% a los 5 años.

Existe controversia entre qué clasificación, Child-Pugh o MELD, debe utilizarse para determinar el pronóstico en los pacientes con cirrosis que van a ser incluidos en lista de espera para TH. Actualmente, no se dispone de evidencia suficiente para que la clasificación de Child-Pugh deje de utilizarse a favor del sistema MELD, y se recomienda que se utilicen ambos modelos, con sus ventajas y limitaciones, con objeto de poder decidir en el futuro qué método es el más conveniente.<sup>29,43</sup>

Con el paso de los años, el límite de edad para acceder al TH ha ido aumentando de forma progresiva. En la actualidad, la mayoría de centros usan como límite de edad aproximado los 65 años. A pesar de ello, la mayoría de unidades también aceptan el TH en pacientes de 65-70 años, en casos muy seleccionados, con poca o nula comorbilidad y en excelentes condiciones de salud. La mayoría de trabajos que analizan el efecto de la edad sobre la supervivencia, utilizan como límite de edad los 60 años. Si bien la supervivencia a corto plazo no suele verse afectada, los resultados a largo plazo (3-5 años) sí que ponen de manifiesto una menor supervivencia en los receptores mayores de 60 años. A pesar de estos resultados, la mayoría de autores consideran que la edad por sí sola no constituye una contraindicación para el TH.<sup>29,43,44</sup>

## **8.2. Terapia local**

El objetivo de esta terapia es inducir la necrosis del tumor. Existen dos categorías: ablación y embolización.<sup>14,40,45</sup>

### **8.2.1. Ablación**

Se consigue con la exposición directa del tumor a sustancias químicas (etanol, ácido acético) o a cambios de temperatura (ablación por radiofrecuencia, crioablación, ablación por microondas).

Las dos técnicas más frecuentes son la ablación por radiofrecuencia y la inyección percutánea de etanol. La ausencia de absorción del contraste, en comparación con las imágenes obtenidas antes del tratamiento, es indicativa de la desaparición de vascularización y de una necrosis tumoral completa. La ablación ha demostrado ser más efectiva en nódulos pequeños, siendo aceptada en el tratamiento de tumores menores o iguales a 3 cm y junto con embolización en lesiones entre 3 y 5 cm.<sup>14,16,45,46</sup>

Los resultados de algunos estudios realizados con estas técnicas, como el de Wu et al.<sup>47</sup> muestran unas tasas de respuesta local con necrosis en el 88,9% de los pacientes. La tasa de supervivencia global el primer y el cuarto año tras la ablación por radiofrecuencia se ha cifrado en el 95,8% y 67,9%, comparables con los resultados de la cirugía, para la cual la supervivencia estimada ha sido del 93,3% y 64,0%, respectivamente.<sup>48</sup>

Las complicaciones asociadas a este tipo de técnicas son relativamente infrecuentes; por ejemplo, en un ensayo controlado que compara la ablación por radiofrecuencia y la inyección percutánea de etanol, las mayores tasas de complicaciones fueron del 4,8% y las tasas de mortalidad del 0%.<sup>16</sup>

### **8.2.2. Embolización arterial**

Existen dos tipos de procedimientos: la quimioembolización y la radioembolización. En general, la embolización hepática es una técnica basada en la infusión selectiva de sustancias, a través de un catéter, en la arteria hepática que nutre el tumor.

#### **a) Radioembolización**

La radioembolización consiste en administrar altas dosis de radiación sobre los capilares que nutren el tumor, mediante microesferas (de cristal o de resina) cargadas de Itrio-90, que emiten radiación beta. Con este método se minimiza la radiación en el tejido sano.

El mecanismo de embolización con esta técnica es parecido al de la embolización y quimioembolización arterial, aunque el resultado de la necrosis tumoral, se cree que es debida en mayor medida a la radiación que a la isquemia producida por las partículas.

Un estudio en fase II con 108 pacientes muestra una tasa de respuesta del 42% en pacientes con hepatocarcinoma no operable con y sin trombosis venosa portal.<sup>49</sup> La mediana de supervivencia fue superior en los pacientes que no presentaban cirrosis ni trombosis venosa portal (813 días), seguido de los pacientes sin trombosis (cirróticos o no) (467 días). La presencia de cirrosis, con o sin trombosis, se asoció al peor dato de supervivencia mediana (385 días). Las complicaciones más graves de la radioembolización pueden ser colecistitis o formación de abscesos.<sup>16,49</sup>

#### **b) Quimioembolización**

La quimioembolización (QME) es un procedimiento de embolización terapéutico, paliativo, para el hepatocarcinoma no resecable y no candidato a otros procedimientos, sin presencia de enfermedad extrahepática. Como terapia paliativa la QME es un técnica recomendada para el hepatocarcinoma único mayor de 5 cm.<sup>16</sup>

También es una opción de terapia puente para los pacientes a la espera de TH.<sup>14,16,50,51</sup> Una terapia puente consiste en una alternativa terapéutica de mantenimiento a la espera de poder realizarse la terapia objetivo de la patología; porejemplo: la espera de órgano para trasplante hepático en pacientes con CHC.

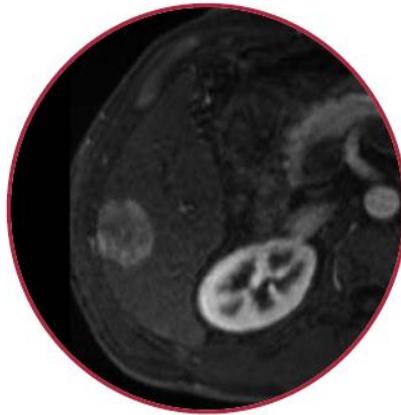
Existe experiencia de aplicación de la QME en indicaciones aun más experimentales; por ejemplo, de forma preoperatoria en hepatocarcinoma precoz, con la finalidad de disminuir la irrigación en los segmentos a resear. La finalidad es reducir la hemorragia preopertaoria y el uso prolongado de la maniobra de Pringle.<sup>52</sup>

El procedimiento de QME consiste en cateterizar selectivamente la rama izquierda o derecha de la arteria hepática y bloquear la vascularización tumoral, mediante la administración de sustancias quimioembólicas, por vía arterial. Debido a esto la técnica se conoce como quimioembolización transarterial hepática (Transcatheter Arterial ChemoEmbolization: TACE).

La técnica es realizada por el radiólogo intervencionista. Éste deberá localizar el tumor mediante TC (Imagen 3). Posteriormente, se evalúa el portograma de retorno mesentérico y se confirma la presencia de un nódulo hipervascular mediante angiografía (Imagen 4), en la cual se administra medio de contraste radiopaco, que muestra a través de imágenes (angiografías) la situación del árbol arterial.

Seguidamente, se guía el catéter vía femoral derecha por las ramas que nutren el tumor y se inyecta la sustancia quimioembólica, que es un fármaco citotóxico mezclado con un agente embolizante. Clásicamente se asociaba lipiodol, medio de contraste oleoso, en la misma proporción, con el objetivo de ayudar a la localización del agente quimioterápico y prolongar la exposición al fármaco en las células tumorales.<sup>53</sup>

Los agentes embolizantes pueden ser partículas de esponja de gelatina (Gelfoam particles), microesferas de poliacrilamida (Embosphere) y partículas de alcohol polivinílico (Bead Block y Contour SE).<sup>16,54</sup> Algunas partículas de alcohol polivinílico tienen la propiedad de cargarse de fármaco (DC Bead y LC Bead).<sup>55,56</sup>

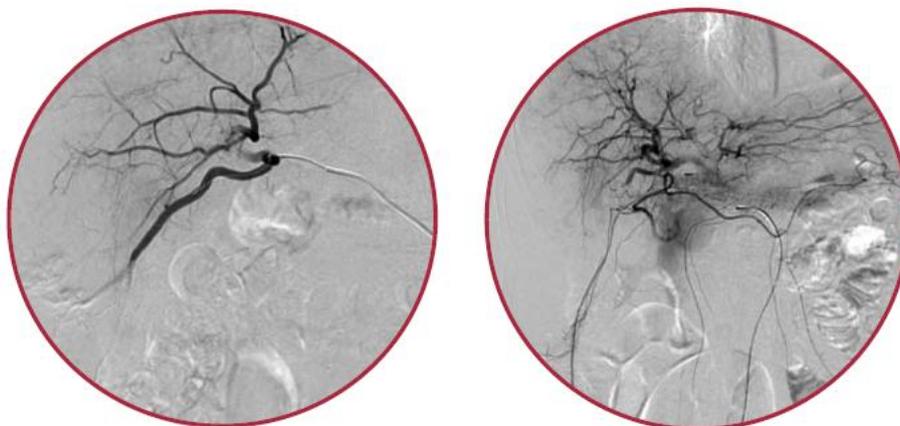


**Imagen 3.** Imagen del nódulo tumoral hepático tomada mediante TC trifásico en el momento del diagnóstico. Fase arterial en la infusión del contraste.



**Imagen 4.** Imagen del nódulo tumoral y el lecho vascular hepático tomada mediante angiografía previa al procedimiento de TACE.

El objetivo del protocolo TACE es ocasionar isquemia y necrosis (Imagen 5), con la consiguiente muerte celular. En algunos casos se consigue además una reducción del tamaño tumoral. Con la TACE se consigue la administración del fármaco citotóxico en el lugar de la lesión, evitando la diseminación sistémica. Los resultados del procedimiento deberán ser evaluados por el radiólogo al menos a las cuatro semanas, mediante la realización de un TC de control.<sup>44</sup>



**Imagen 5.** Imágenes del lecho vascular hepático tomadas mediante angiografía tras la administración de contraste. Se observa la no captación de contraste por el lecho tumoral embolizado tras el procedimiento de TACE.

En la TACE se utilizan agentes quimioterápicos como doxorubicina o cisplatino. Existe una variante de la TACE que es la embolización transarterial (TAE), que es igual pero sin fármaco.<sup>14,16,46,51,53</sup>

### **b.1. Doxorubicina**

La doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico aislado de cultivos de *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*. Se considera que el efecto citotóxico de la doxorubicina en las células malignas y su efecto tóxico en varios órganos están relacionados con las acciones de intercalación en las bases de los nucleótidos y de unión a los lípidos de la membrana celular. Con la intercalación se inhibe la replicación del nucleótido y la acción de las ADN y ARN polimerasas. Parece que la interacción de doxorubicina con la topoisomerasa II para formar complejos de ADN que se rompen constituye un importante mecanismo de su actividad citocida.<sup>57</sup>

La unión del fármaco a la membrana celular puede afectar a una variedad de funciones celulares. Además, la reducción electrónica enzimática de la doxorubicina por una serie de enzimas oxidasas, reductasas y deshidrogenasas, da lugar a especies

altamente reactivas. La formación de radicales libres está implicada en la cardiotoxicidad asociada al compuesto. Se ha observado que células tratadas con doxorubicina manifiestan los cambios morfológicos característicos asociados a apoptosis o muerte celular programada. La apoptosis inducida por doxorubicina puede ser un componente integral del mecanismo de acción celular relacionado con sus efectos terapéuticos, tóxicos o ambos. La acción citotóxica de doxorubicina en las células es inespecífica; no obstante, resulta mayor en la fase S. También se ha referido que la doxorubicina tiene propiedades antibacterianas e inmunosupresoras.<sup>57</sup>

### **b.2. Técnica de quimioembolización transarterial con partículas cargables (DEB-TACE)**

Existe una nueva técnica de TACE, que es la que se describe en el presente estudio, denominada DEB (Drug Eluting Beads)-TACE. Esta técnica consiste en la utilización de microesferas cargables de fármaco citotóxico para la TACE, lo cual ha demostrado en varios estudios una mejoría en la respuesta al tratamiento y mayor supervivencia frente a TACE convencional.<sup>58,59</sup> Autores como Song et al.<sup>60</sup> han obtenido una respuesta objetiva del 100% en pacientes con CHC pequeños que no habían respondido al tratamiento previo con TACE convencional.

Actualmente existen varios tipos de microesferas cargables en el mercado, como son las DC Bead<sup>®</sup> (Biocompatibles, Surrey, UK) y las LC Bead<sup>®</sup> (Biocompatibles PLC, Farnham, UK). Las LC Bead<sup>®</sup> no están comercializadas en España, sólo han sido aprobadas por la FDA. Autores como Dhanasekaran<sup>58,61</sup> y Kalva<sup>62</sup> han publicado resultados de su utilización. No existen estudios que comparen los dos tipos de microesferas cargables.

Las DC Bead<sup>®</sup>, utilizadas en este estudio, son microesferas de hidrogel biocompatibles, hidrófilas y no reabsorbibles, que están calibradas con precisión, y que son capaces de cargar concentraciones elevadas de doxorubicina y otros agentes citostáticos.<sup>56,63</sup>

La liberación de las microesferas cargadas de doxorubicina en el lecho vascular tumoral lleva a la oclusión y posterior isquemia, unida a la acción citotóxica de la doxorubicina, liberada gradualmente durante 15 días, de forma local. Con esta nueva técnica DEB-TACE se consigue una mayor necrosis tumoral, minimizando la cantidad de doxorubicina libre y los posibles efectos sistémicos producidos por ella.<sup>64</sup>

Las microesferas DC Bead<sup>®</sup> se producen a partir de alcohol de polivinilo y están disponibles en diferentes intervalos de tamaño, para adaptarse al vaso sanguíneo que se quiere obliterar desde 100 µm hasta 700 µm. En el presente estudio se han utilizado las de 300-500 µm.

### **b.3. Indicaciones para el uso de DEB-TACE**

Las indicaciones para el uso de DEB-TACE y para TACE son las mismas. Se describen a continuación:<sup>16,56</sup>

- Hepatocarcinoma irresecable:
  - Con 1-2 nódulos hepáticos asintomáticos (pacientes con CHC menores o iguales a 5 cm o 3 nódulos menores o iguales a 3 cm que no se consideran candidatos para resección, trasplante o ablación percutánea)
  - Nódulos mayores de 5 cm (pero inferior al 50% de la masa hepática total) que no se bastan con la ablación.
  - Nódulos de 3-5 cm en combinación con ablación.
- Buena función hepática (estadío Child-Pugh A o B inicial).
- Buen pronóstico (estadío Okuda I o II inicial).
- Clasificación BCLC: B.
- ECOG 0-1
- Sin invasión vascular ni extensión extrahepática.

#### **b.4. Contraindicaciones para el uso de DEB-TACE**

Se consideran malos candidatos para DEB-TACE y para TACE los pacientes que presentan alguna/s características clínicas que han demostrado ser predictores de mal pronóstico. Se consideran como tal las siguientes manifestaciones:<sup>16,56</sup>

- Presencia de obstrucción de la vena porta.
- Estadío de Child-Pugh C (según la AASLD también en Child-Pugh B)<sup>65</sup>
- Clasificación BCLC: C
- Datos de bilirrubina sérica mayores de 3 mg/dL
- Sangrado gastrointestinal activo
- Insuficiencia cardíaca o renal.
- Ascitis y encefalopatía severas.
- Trombocitopenia grave.

Estas técnicas están totalmente contraindicadas en el caso de ausencia de flujo hepático, encefalopatía severa, obstrucción biliar, vasoespasmo, hemorragia y resistencia vascular periférica.<sup>56</sup>

#### **b.5. Toxicidad del procedimiento**

Tanto TACE convencional como DEB-TACE son, en general, unas técnicas bien toleradas, aunque existe la posibilidad de sufrir algunas complicaciones como trombosis portal aguda, colecistitis, supresión de la médula ósea, fallo renal agudo o síndrome postquimioembolización (SPQ).<sup>16,65</sup>

El SPQ es bastante común, se produce entre el 40% y el 85% de los pacientes en las 24-48 horas tras haber recibido la quimioembolización. Consiste en la presencia de fiebre, dolor abdominal, malestar, náuseas y fatiga, aunque se puede asociar típicamente también a leucocitosis y elevación de las transaminasas hepáticas. La importancia de este síndrome es incierta, pero ha sido considerado por algunos para representar la necrosis tumoral y una respuesta satisfactoria a la quimioembolización.<sup>14,16,66,67</sup>

La mortalidad asociada a estas técnicas es inferior al 5%. La mayoría de los éxitos se han producido por la presencia de fístulas arteriovenosas en el tumor.<sup>66</sup>

### **b.6. Respuesta tumoral**

Los criterios para evaluación de la respuesta al tratamiento con TACE y DEB-TACE son comunes para ambas técnicas. La mejora de la respuesta tumoral es uno de los objetivos de los tratamientos loco-regionales, ya que está relacionada con el aumento de la supervivencia.

El objetivo principal que refleja los avances de la investigación en el cáncer de hígado es la supervivencia global, sin embargo actualmente, están tomando mayor importancia criterios indirectos como la tasa de respuesta y el tiempo hasta la progresión.<sup>68</sup> Se han desarrollado varios criterios para unificar la evaluación de la respuesta y permitir la comparación entre estudios.

- En el 2001 Bruix et al. publicaron un documento de consenso de la EASL, tras la “*Conferencia monotemática sobre el manejo del hepatocarcinoma*”, celebrada en Barcelona en el 2000. En esta conferencia se actualizaron los criterios de la OMS para evaluación de la respuesta tumoral, incluyéndose como zonas de necrosis las áreas de no realce tumoral tras el tratamiento loco-regional y como tumor viable las zonas de realce. Estos criterios sostienen que una necrosis tumoral extensa no va unida en paralelo con una reducción del tamaño de la lesión. Por lo tanto, es necesaria la estimación de la reducción del tamaño de la lesión tumoral viable, para valorar la respuesta terapéutica.<sup>44</sup>

Según estos criterios se clasifica la respuesta en completa, parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad. A la suma de la respuesta completa y parcial se la denomina respuesta objetiva según la EASL. Incluso en presencia de respuesta completa inicial, el 10-30% de los pacientes pueden recaer, por lo tanto se consideraría fracaso terapéutico.<sup>44</sup>

- Otros criterios para medir la respuesta en tumores sólidos en general, ampliamente utilizados, son los Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) publicados en el año 2000. Posteriormente, un grupo de expertos de la AASLD, comprobaron que los criterios RECIST no tenían en cuenta la anatomía del tumor, la cual podía cambiar tras la administración de las terapias loco-regionales utilizadas en el tratamiento del hepatocarcinoma. Por lo tanto, en el 2008, se modificaron los criterios RECIST, adaptándose a las particularidades de la respuesta del hepatocarcinoma, denominándose ahora modified RECIST (mRECIST), con la intención de incluir directrices a seguir en los ensayos clínicos para el tratamiento del hepatocarcinoma. En esta nueva versión se añade el concepto de tumor viable, como tejido tumoral que muestra captación de contraste en fase arterial, en las pruebas de imagen radiológicas.

Los criterios mRECIST incluyen la medición del tamaño tumoral y la necrosis del tumor debida al tratamiento, ya que una necrosis tumoral extensa no tiene por qué estar relacionada con una reducción del diámetro de la lesión.<sup>68</sup>

Para evaluar la repuesta se deben hacer pruebas de imagen de control (como TC o RM), utilizando contraste intravenoso en los casos que sea posible, ya que es necesario hacer un seguimiento de doble fase en el hígado, fase inicial arterial y fase portal. Para asegurar la correcta respuesta se debe hacer un seguimiento de las lesiones diana, las lesiones no diana y las nuevas lesiones.

### c) **Combinación de terapias locales**

Recientemente, algunos estudios están evaluando la efectividad de usar una combinación de terapias locales en el tratamiento de pacientes con CHC único, inoperable, de gran tamaño o con varios nódulos de 3-5 cm, que no han respondido a la aplicación de una técnica sola. Las combinaciones mas utilizadas son la ablación por radiofrecuencia con TACE, la ablación por radiofrecuencia con la inyección percutánea de etanol o TACE con la inyección percutánea de etanol.<sup>16</sup>

Según Plaguezuelo et al.<sup>53</sup> el tratamiento múltiple mejora la respuesta en pacientes con tumores de gran tamaño. Según los autores, en tumores mayores de 3 cm, la capacidad de necrosis de la ablación por radiofrecuencia se reduce; por lo tanto, la asociación con TACE podría mejorar la efectividad. Los mismos autores describen que la utilización de TACE con la inyección percutánea de etanol ha demostrado mayor supervivencia que ambas técnicas por separado, debido a que TACE reduce la resistencia tumoral a la perfusión con etanol, mejorando la necrosis.

### **8.3. Terapia sistémica**

#### **8.3.1. Intravenosa**

Esta no se utiliza de rutina para pacientes con CHC por diferentes razones:

- El hepatocarcinoma es un tumor refractario al tratamiento quimioterápico, debido a que expresa genes de resistencia a fármacos como la glicoproteína P, la glutatión-S-transferasa, proteínas de choque térmico y además presenta mutaciones en p53.<sup>69,70</sup>
- Los fármacos empleados para el tratamiento del CHC suelen ser fármacos hepatotóxicos, por lo tanto, agravarían el estado del paciente.
- En diferentes investigaciones se ha comprobado que el perfil del paciente con CHC varía según la situación, ya que en lugares como Asia se trata de pacientes jóvenes con cirrosis compensada a pesar de hepatitis B o C, mientras que en Norte América y Europa, los pacientes son mayores, con mayor proporción de cirrosis alcohólica y comorbilidades asociadas.

Entre los tratamientos sistémicos destacan: doxorubicina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, irinotecan y talidomida. Los resultados obtenidos son pobres.<sup>71-73</sup> En pacientes con cirrosis severa la quimioterapia es aún menos efectiva, según se desprende del estudio de Nagahama et al,<sup>74</sup> realizado en 147 pacientes con CHC tratados con quimioterapia.

### **8.3.2. Terapia oral**

#### **a) Sorafenib**

El sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>) fue la primera opción de tratamiento, de administración oral, para pacientes con CHC en estadio avanzado.<sup>75</sup> En el ensayo en Fase III realizado para la comercialización de sorafenib, la mayoría de los pacientes tenían un Child-Pugh A, por lo que se dispone de datos limitados sobre pacientes Child-Pugh B y tan solo hubo un caso de Child-Pugh C.<sup>76</sup>

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la proliferación y la angiogénesis tumoral, por medio de la inhibición de los receptores tirosin-kinasa de la superficie celular, implicados en la cascada de las Ras/MAP kinasas.<sup>76</sup> El sorafenib inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula y en la vasculatura tumoral (VEGFR y PDGFR).

La dosis habitual es de 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) dos veces al día,<sup>76</sup> aunque, según algunos estudios publicados, la aparición de efectos adversos origina una reducción de la dosis en el 25-50% de los casos.<sup>75</sup>

Fue el primer agente que demostró ser eficaz, prolongando la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada. La utilización en esta indicación se basa en dos ensayos clínicos (SHARP y Asia-Pacific), ambos en fase III, doble ciego y controlado con placebo. En estos ensayos, administrado en monoterapia, prolonga la mediana de supervivencia global (10,7 frente a 7,9 meses) y el tiempo medio de progresión (5,5 frente a 2,8 meses) en pacientes con CHC.<sup>16,75,77,78</sup> Se ha convertido en el estándar actual de tratamiento paliativo en el carcinoma hepatocelular avanzado.<sup>79</sup>

En la actualidad se está explorando la terapia combinada de TACE y sorafenib. Está demostrado que la quimioembolización produce un importante estímulo neoangiogénico debido a la hipoxia celular generada, que está implicado en la persistencia y progresión tumoral, por lo que la combinación con sorafenib, potente fármaco antiangiogénico,

puede ser beneficiosa. Abdel-Rahman et al.<sup>80</sup> han publicado recientemente una revisión de 11 estudios de TACE/DEB-TACE y sorafenib mostrando unos datos de supervivencia global entre 12 y 29 meses y una tasa de control de la enfermedad (respuesta completa más respuesta parcial y enfermedad estable) entre el 32-95%

En los últimos años se han publicado estudios clínicos en los que se compara sorafenib con otros agentes y el uso de estos agentes como tratamiento de primera o segunda línea en el CHC avanzado.

### **b) Sunitinib**

El sunitinib ha mostrado actividad en diversos estudios Fase II. Sin embargo, actualmente no se considera una opción de primera línea, ya que, en un estudio comparativo frente a sorafenib (sunitinib 37,5 mg al día frente a sorafenib 200 mg dos veces al día), los resultados muestran una supervivencia global menor con sunitinib (8,1 frente a 10 meses), sin diferencias en la supervivencia libre de progresión.<sup>81</sup>

### **c) Linifanib y brivanib**

Linifanib y brivanib son dos fármacos experimentales que están siendo estudiados en CHC. El linifanib (inhibidor del VEGFR y del PDGFR) administrado a dosis de 0,25 mg/Kg/día en Child-Pugh A y 0,25 mg/Kg/cada dos días en Child-Pugh B mostró una mediana de supervivencia global de 295 días y de supervivencia libre de progresión de 112 días. Los efectos adversos más comunes fueron hipertensión, fatiga, diarrea y rash.<sup>81</sup>

El brivanib es un inhibidor del VEGFR y del receptor de crecimiento de fibroblastos. Administrado a dosis de 800 mg/día, en pacientes con CHC localmente avanzado o metastásico, mostró una supervivencia global de 10 meses y una supervivencia libre de progresión de 2,7 meses en pacientes no tratados previamente. En segunda línea los resultados fueron de 9,8 meses de mediana de supervivencia y 2 meses de supervivencia libre de progresión. Se observó disminución superior al 50% de los niveles de AFP en

más del 40% de pacientes. Las reacciones adversas observadas fueron hipertensión, fatiga, diarrea y náuseas, en grado 3-4.<sup>81</sup>

#### **d) Pazopanib**

El pazopanib (Votrient<sup>®</sup>) es un potente inhibidor de tirosin kinasa que inhibe múltiples receptores del VEGF, inhibe los receptores del PDGF e inhibe el receptor del factor de células madre. Indicado en el tratamiento del carcinoma de células renales y en el sarcoma de tejidos blandos. En un estudio Fase I, en pacientes con CHC irresecable o avanzado, se estableció una dosis de 600 mg/día vía oral, como la dosis máxima tolerada. En dicho estudio se obtuvieron un 73% de respuesta parcial y enfermedad estable. Las reacciones adversas producidas fueron diarrea, hipopigmentación de piel y elevación de GPT.<sup>81</sup>

#### **8.3.3. Otras terapias experimentales**

El bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento endotelial vascular, impidiendo la unión de éste a sus receptores. Está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de células renales avanzado y/o metastásico y cáncer de ovario.

Se está analizando en estudios en fase II para el tratamiento en el CHC, administrado a dosis de 5 mg/Kg/cada dos semanas vía intravenosa. Se observó una respuesta objetiva del 13%, una supervivencia global de 12,4 meses y una supervivencia libre de progresión de 6,9 meses. Se registraron como reacciones adversas: hipertensión y trombosis grado 3-4.<sup>81</sup>

## **9. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.<sup>82</sup>

Las GPC contienen todas las actividades que se deben realizar sobre los pacientes con determinadas patologías. Están formadas por apartados que detallan las características de la patología, englobando aspectos etiológicos, de incidencia y supervivencia de la enfermedad, pasos a seguir para el diagnóstico de la patología y los estadios en los que puede clasificarse. Las GPC abordan todos los tratamientos disponibles para una determinada patología según la efectividad terapéutica demostrada con la mayor evidencia clínica. Además incluyen algoritmos de tratamiento para los pacientes según el estadio en el que se encuentren. Todas las GPC incluyen recomendaciones para la prevención de la enfermedad en los casos en los que sea una enfermedad prevenible, como es el caso de carcinoma hepatocelular en muchos de los casos, promoviendo unos hábitos saludables.<sup>82</sup>

Las GPC en el campo de la enfermedad hepática ayudan a definir el uso de los métodos diagnósticos, terapéuticos y preventivos, incluidos los procedimientos no invasivos e invasivos. Están destinados a ayudar a los médicos y otros proveedores de atención médica, así como a los pacientes y personas interesadas en el proceso de toma de decisiones clínicas, mediante la descripción de una serie de métodos generalmente aceptados para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades específicas del hígado. Existen actualmente varias Guías de Práctica Clínica para el abordaje del tratamiento del hepatocarcinoma:<sup>83</sup>

### **9.1. EASL**

Es la más utilizada a nivel Europeo. A nivel Nacional la Asociación Española para el Estudio del Hígado, recoge como conferencia de consenso sobre el carcinoma

hepatocelular, el informe presentado en el año 2000 en el Congreso de Barcelona de la EASL.<sup>44,83</sup>

**9.2. Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO).**<sup>20</sup>

**9.3. Sociedad Americana para el Estudio de las enfermedades del hígado (AASLD).**<sup>65</sup>

**9.4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

Una de las Guías de Práctica Clínica más utilizadas en oncología en general y en el carcinoma hepatocelular en particular. La NCCN es una asociación sin ánimo de lucro, de 21 de los centros de cáncer más importantes de Norte América y su objetivo es mejorar la calidad y la efectividad de la atención prestada a los pacientes con cáncer.<sup>16</sup>

**9.5. Recomendaciones técnicas del panel de expertos sobre el uso de DEB-TACE con DC Bead cargadas de doxorubicina.**<sup>84</sup>

## **II. JUSTIFICACIÓN**

## **II. JUSTIFICACIÓN**

El CHC es un tipo de tumor muy agresivo y las opciones de tratamiento disponibles son limitadas y rara vez curativas. Se ha estimado que solo en torno al 5% de los pacientes son candidatos a resección quirúrgica, potencialmente curativa, en el momento del diagnóstico.<sup>16,65</sup> Esto es debido, principalmente, a que es un tumor que se diagnostica generalmente tarde cuando ya se encuentra en estadios avanzados o a que las características del tumor no permiten la aplicación de algunas terapias. Otro factor a considerar es que el hepatocarcinoma es un tumor que responde mal al tratamiento quimioterápico sistémico, por lo que las terapias locales se constituyen en las alternativas terapéuticas más prometedoras.

Este escenario hace inevitable el estudio de nuevas técnicas de tratamiento con el objetivo de mejorar el pronóstico y aumentar la supervivencia de los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma.

La técnica de quimioembolización transarterial hepática con microesferas DC Bead<sup>®</sup> (DEB-TACE) cargadas de doxorubicina es novedosa y está aportando buenos resultados en los estudios publicados al respecto. Las partículas DC Bead<sup>®</sup> han sido comercializadas como producto sanitario, por lo cual su puesta en el mercado no ha venido acompañada de ensayos clínicos aleatorizados y randomizados. Este hecho hace más interesante la realización de estudios observacionales, que describan la experiencia tras su utilización en los hospitales, como parte de la actividad asistencial.

El presente estudio trata de describir la experiencia desde el inicio de utilización de la técnica, en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, en los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular. El trabajo incide tanto en la seguridad del tratamiento (reacciones adversas aparecidas tras la administración), como la efectividad (resultado obtenido tras la realización de la técnica).

A través del Servicio de Farmacia, se puede desarrollar el conocimiento sobre la efectividad y seguridad de las nuevas opciones disponibles para el tratamiento de patologías cada vez más frecuentes como el hepatocarcinoma. Por lo tanto, el papel del

farmacéutico, incluido ya como parte del equipo asistencial, es importante no solo en la recepción, preparación y dispensación del tratamiento, sino en la realización de estudios que aporten experiencias a la comunidad científica para un mejor conocimiento de las terapias disponibles.

## **III. HIPÓTESIS**

### **III. HIPÓTESIS**

La quimioembolización hepática con micropartículas DC Bead<sup>®</sup> cargadas con doxorubicina, realizada a los pacientes con hepatocarcinoma, debe mostrar una efectividad similar o superior a la descrita previamente en la bibliografía, especialmente cuando no se utilizan las partículas DC Bead<sup>®</sup>. El perfil de seguridad debería ser similar al descrito previamente con el producto y superior a los estudios publicados sin las microesferas.

## **IV. OBJETIVOS**

## **IV. OBJETIVOS**

### **1. OBJETIVO PRINCIPAL**

**1.1.** Valorar la efectividad de la técnica de quimioembolización hepática con microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas de doxorubicina, para el tratamiento del hepatocarcinoma, en términos de tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

### **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

**2.1.** Analizar la seguridad de la técnica en las condiciones habituales de uso clínico.

**2.2.** Describir las situaciones clínicas en las cuales se ha utilizado la técnica.

**2.3.** Describir otros tratamientos farmacológicos utilizados durante el proceso, constantes vitales y duración del procedimiento.

**2.4.** Describir la duración de la estancia hospitalaria

**2.5.** Analizar las diferencias encontradas en el entorno de utilización de DEB-TACE respecto a lo establecido en las Guías de Práctica Clínica.

**2.6.** Relacionar variables del CHC con la efectividad obtenida con el procedimiento de DEB-TACE.

## **V. MATERIAL Y MÉTODO**

## **V. MATERIAL Y MÉTODO**

### **1. DISEÑO**

Estudio retrospectivo, observacional, analítico, de una cohorte de pacientes tratados mediante quimioembolización hepática con microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas de doxorubicina para el tratamiento del hepatocarcinoma.

### **2. ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El estudio se ha realizado en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA) de Murcia, con la colaboración del Servicio de Radiología Vascular Intervencionista.

El HUVA es el hospital de referencia de la Región de Murcia y pertenece al Área de Salud I. La cartera de servicios y las especialidades de referencia se presentan en las Tablas 14 y 15.

Según la memoria del HUVA del año 2005, tiene asignada una población mayor a 500.000 habitantes para sus servicios básicos y, para las especialidades de referencia de toda la Comunidad, la población asignada es de 1,326.181 habitantes.<sup>85</sup>

Está dotado con 863 camas y atiende a unos 200.000 pacientes al año. Se producen una media de 101,92 ingresos al día, con una estancia media por paciente de 6,86 días. Según datos del año 2008, durante ese año se produjeron 37.302 ingresos, de los cuales un 13,43% procedían de las urgencias.<sup>86</sup>

Cartera de los Servicios Clínicos del HUVA	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alergología</li> <li>▪ Análisis clínicos</li> <li>▪ Anatomía patológica</li> <li>▪ Anestesia</li> <li>▪ Aparato digestivo</li> <li>▪ Bioquímica y genética clínica</li> <li>▪ Cardiología</li> <li>▪ Cirugía cardiovascular</li> <li>▪ Cirugía general</li> <li>▪ Cirugía maxilofacial</li> <li>▪ Cirugía plástica</li> <li>▪ Cirugía torácica</li> <li>▪ Dermatología</li> <li>▪ Endocrinología</li> <li>▪ <b>Farmacia</b></li> <li>▪ Geriatria</li> <li>▪ Ginecología</li> <li>▪ Hematología</li> <li>▪ Inmunología</li> <li>▪ Medicina intensiva</li> <li>▪ Medicina nuclear</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Microbiología</li> <li>▪ Nefrología</li> <li>▪ Neumología</li> <li>▪ Neurocirugía</li> <li>▪ Neurofisiología</li> <li>▪ Neurología</li> <li>▪ Oftalmología</li> <li>▪ Oncología</li> <li>▪ Otorrinolaringología</li> <li>▪ Pediatría</li> <li>▪ Psiquiatría</li> <li>▪ <b>Radiología</b></li> <li>▪ Radioterapia</li> <li>▪ Rehabilitación</li> <li>▪ Reumatología</li> <li>▪ Traumatología</li> <li>▪ Unidad de demencias</li> <li>▪ Urología</li> <li>▪ Medicina interna</li> <li>▪ Medicina interna infecciosa</li> </ul>

**Tabla 14.** Listado de la cartera de Servicios del HUVA

Listado de las especialidades de referencia del HUVA en la Región de Murcia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cirugía Cardiovascular y Torácica</li> <li>▪ Cirugía Cardíaca Infantil</li> <li>▪ Cirugía Maxilofacial</li> <li>▪ Cirugía Plástica y Quemados</li> <li>▪ Cirugía y Oncología Pediátrica</li> <li>▪ Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica y Neonatológica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neurocirugía</li> <li>▪ Oncología Médica</li> <li>▪ Oncología Radioterápica</li> <li>▪ Hemodinámica</li> <li>▪ Medicina Nuclear</li> <li>▪ <b>Coordinación y Actividad de Trasplantes.</b></li> </ul>

**Tabla 15.** Listado de las especialidades de referencia del HUVA en la Región de Murcia.

### **3. PERIODO DE ESTUDIO**

El periodo de inclusión de pacientes fue desde Octubre de 2006, fecha en que se utilizó la técnica por primera vez en el hospital, hasta Abril de 2010.

El periodo de seguimiento de los pacientes se extendió hasta Septiembre de 2011.

### **4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES**

Pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular tratados mediante DEB-TACE con microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas de doxorubicina, durante el periodo de estudio, en el HUVA.

Los pacientes fueron seleccionados para recibir el tratamiento según criterio de los médicos especialistas en aparato digestivo, cirugía general y radiología vascular intervencionista.

Todos los pacientes recibieron información oral y escrita, siendo necesaria la firma del consentimiento informado para someterse al procedimiento de DEB-TACE. El consentimiento informado incluyó una breve descripción de la técnica y de los posibles riesgos, además de las alternativas terapéuticas disponibles, para favorecer la libre elección del paciente (Anexo I).

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos del Hospital.

Constituyen criterios de exclusión para recibir la técnica los pacientes con CHC que presenten nódulos tumorales extrahepáticos, trombosis portal, fístulas arteriovenosas, sangrado gastrointestinal, insuficiencia cardíaca o renal y encefalopatía y ascitis severas.

### **5. MUESTRA DEL ESTUDIO**

Toda la población de estudio que cumpla los criterios de selección.

## 6. **VARIABLES REGISTRADAS**

A través de la revisión de las correspondientes historias clínicas, las pruebas de imagen (TC/RM) y los datos de laboratorio, se registraron las diferentes variables.

### 6.1. **Variables independientes**

#### 6.1.1. **Variables demográficas**

- **Edad**

Definición: número de años de vida del paciente, desde de la fecha de nacimiento hasta el momento en que se realice el procedimiento con DEB-TACE.

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuente: historia clínica

- **Sexo**

Definición: género del paciente

Tipo: variable cualitativa dicotómica (hombre, mujer)

Fuente: historia clínica

#### 6.1.2. **Factores de riesgo de CHC**

- **Presencia de cirrosis**

Definición: alteración histológica difusa caracterizada por la presencia de fibrosis y la formación de nódulos de regeneración

Tipo: variable cualitativa dicotómica (Si, No)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM)

- **Hepatitis viral**

Definición: infección por los virus de la hepatitis C y/o B

Tipo: variable cualitativa dicotómica (VHB (Si, No), VHC (Si, No))

Fuente: pruebas de serología

- **Hepatitis autoinmune**

Definición: es un tipo de hepatitis en la que el proceso de inflamación y destrucción del hígado es secundario a una respuesta anómala por parte del sistema inmunitario en contra de los antígenos presentes en la superficie de los hepatocitos

Tipo: variable cualitativa dicotómica (Si, No)

Fuente: pruebas de serología y de imagen (TC, RM)

- **Cirrosis etanólica**

Definición: cirrosis debida al consumo crónico de alcohol

Tipo: variable cualitativa dicotómica (Si, No)

Fuente: historia clínica

- **Cirrosis criptogénica**

Definición: cirrosis debida a una causa desconocida

Tipo: variable cualitativa dicotómica (Si, No)

Fuente: historia clínica

### 6.1.3. Variables relativas al diagnóstico y estadificación del hepatocarcinoma

- **Presencia de hepatocarcinoma**

Definición: presencia de signos y síntomas del hepatocarcinoma

Tipo: variable cualitativa dicotómica (Si, No)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM) y de laboratorio

- **Técnica utilizada para el diagnóstico de hepatocarcinoma**

Definición: método utilizado para diagnosticar el hepatocarcinoma

Tipo: variable cualitativa policotómica (TC, US, PAAF)

Fuente: historia clínica

- **Localización del hepatocarcinoma**

Definición: lugar anatómico del hígado donde se localiza el nódulo tumoral

Tipo: variable cualitativa dicotómica (lóbulo hepático derecho, lóbulo hepático izquierdo)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM)

- **Número de lesiones**

Definición: número de lesiones encontradas en la TC abdominal

Tipo: variable cuantitativa discreta

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM)

- **Tamaño de las lesiones**

Definición: tamaño de lesiones en centímetros encontradas en la TC abdominal

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM)

- **Presencia de ascitis**

Definición: presencia de líquido en la cavidad abdominal

Tipo: variable cualitativa policotómica (ausente, leve, moderada)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM, US)

- **Presencia de encefalopatía hepática**

Definición: toxicidad neurológica a nivel central a causa de la acumulación de sustancias tóxicas no eliminadas por el hígado.

Tipo: variable cualitativa policotómica (ausente, leve, moderada)

Fuente: valoración subjetiva, del médico especialista, reflejada en la historia clínica

- **Albúmina**

Definición: niveles de albúmina sérica en g/dL

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuentes: análisis de laboratorio

▪ **Bilirrubina**

Definición: niveles de bilirrubina sérica en mg/dL

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuentes: análisis de laboratorio

▪ **Actividad de protrombina**

Definición: porcentaje de actividad de protrombina según la coagulación sanguínea

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuentes: análisis de laboratorio

▪ **INR**

Definición: valor del ratio internacional normalizado según la coagulación sanguínea

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuentes: análisis de laboratorio

▪ **Alfa-fetoproteína**

Definición: niveles de alfa-fetoproteína sanguínea en ng/mL

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuentes: análisis de laboratorio

▪ **Enzimas hepáticas**

Definición: niveles de enzimas hepáticas (GOT, GPT)

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuentes: análisis de laboratorio

▪ **Hemograma**

Definición: niveles de hemoglobina y recuento completo de células sanguíneas (plaquetas, leucocitos, neutrófilos)

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuentes: análisis de laboratorio

- **Child-Pugh**

Definición: escala que evalúa el nivel de cirrosis hepática del paciente

Tipo: variable cualitativa policotómica (estadíos de A-C)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM) y de análisis de laboratorio

- **Okuda**

Definición: escala que evalúa pronóstico del paciente cirrótico

Tipo: variable cualitativa policotómica (estadíos de I-III)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM) y de análisis de laboratorio

- **ECOG**

Definición: escala que evalúa la calidad de vida del paciente oncológico

Tipo: variable cuantitativa discreta (valores de 0 a 5)

Fuente: entrevista del paciente a su ingreso en planta reflejada en la historia clínica

#### 6.1.4. Variables relativas al ingreso hospitalario

- **Hospital de procedencia**

Definición: hospital donde es diagnosticado el paciente y del cual es remitido al HUVA para DEB-TACE

Tipo: variable cualitativa policotómica (HUVA, otros hospitales de la Región de Murcia y de otras CCAA)

Fuente: historia clínica

- **Servicio médico responsable**

Definición: servicio médico a cargo del cual se encuentra el paciente

Tipo: variable cualitativa dicotómica (Servicio de Digestivo/ Servicio de Cirugía General)

Fuente: historia clínica

### 6.1.5. Variables relativas al procedimiento de DEB-TACE

- **Indicación del procedimiento de DEB-TACE**

Definición: motivo de la DEB-TACE

Tipo: variable cualitativa policotómica (espera de trasplante, paliativo)

Fuente: historia clínica

- **Número de procedimientos de DEB-TACE recibidos**

Definición: número de quimioembolizaciones que ha recibido el paciente

Tipo: variable cuantitativa discreta

Fuente: historia clínica

- **Días entre los procedimientos de DEB-TACE**

Definición: días transcurridos entre quimioembolizaciones que ha recibido el paciente

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuente: historia clínica

- **Dosis de doxorubicina administrada**

Definición: cantidad de doxorubicina administrada en miligramos

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuente: Informe radiodiagnóstico

- **Fármacos administrados en la DEB-TACE**

Definición: tratamientos que recibe el paciente antes y durante la quimioembolización

Tipo: variable cualitativa policotómica (nitroglicerina, ceftriaxona, morfina, etc.)

Fuente: Hoja de procedimiento

## 6.2. Variables dependientes

### 6.2.1. Variables clínicas post DEB-TACE

- **Características clínicas de los pacientes post DEB-TACE**

Definición: medición de los parámetros de evolución de la enfermedad tras la quimioembolización

Tipo: variable cualitativa policotómica (ascitis, encefalopatía, albúmina, bilirrubina, INR, tiempo de protrombina, GOT, GPT, AFP, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, creatinina sérica)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM) y de análisis de laboratorio tras recibir el tratamiento.

### 6.2.2. Estadificación post DEB-TACE

- **ECOG post DEB-TACE**

Definición: escala que evalúa la calidad de vida del paciente oncológico tras el procedimiento de DEB-TACE

Tipo: variable cuantitativa discreta (valores de 0 a 5)

Fuente: historia clínica

- **Child-Pugh post DEB-TACE**

Definición: escala que evalúa el nivel de cirrosis hepática del paciente tras el procedimiento de DEB-TACE

Tipo: variable cualitativa policotómica (estadios de A-C)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM) y de análisis de laboratorio tras recibir el tratamiento

- **Okuda post DEB-TACE**

Definición: escala que evalúa pronóstico del paciente cirrótico tras el procedimiento de DEB-TACE

Tipo: variable cualitativa policotómica (estadios de I-III)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM) y de análisis de laboratorio tras recibir el tratamiento

### 6.2.3. Variables relativas a la seguridad de DEB-TACE

- **Medicación administrada para el tratamiento de las reacciones adversas producidas**

Definición: medicación administrada relacionada con las reacciones adversas producidas

Tipo: variable cualitativa policotómica (metamizol, paracetamol, metoclopramida, etc.)

Fuente: historia clínica

- **Días de ingreso para DEB-TACE**

Definición: número de días de estancia hospitalaria

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuente: historia clínica

- **Toxicidad del procedimiento**

Definición: presentación de reacciones adversas relacionadas con el medicamento y/o procedimiento

Tipo: variable cualitativa policotómica (dolor abdominal, fiebre, náuseas/vómitos, etc.)

Fuente: historia clínica

### 6.2.4. Variables relativas a la efectividad de DEB-TACE

- **Tamaño tumoral tras DEB-TACE**

Definición: tamaño en centímetros del nódulo tumoral tras la quimioembolización

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM)

- **Necrosis del nódulo tumoral**

Definición: porcentaje de necrosis objetiva del nódulo tumoral tras la quimioembolización

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM)

- **Respuesta tumoral**

Definición: respuesta tumoral evaluada según los criterios mRECIST-EASL

Tipo: variable cualitativa policotómica (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, enfermedad progresiva)

Fuente: pruebas de imagen (TC, RM)

- **Supervivencia libre de progresión**

Definición: días transcurridos desde la primera quimioembolización hasta evidencia de progresión o muerte por cualquier causa

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuente: historia clínica

- **Supervivencia global**

Definición: días transcurridos desde la primera quimioembolización hasta muerte

Tipo: variable cuantitativa continua

Fuente: historia clínica

#### **6.2.5. Análisis de la adaptación del protocolo de DEB-TACE a las Guías de Práctica Clínica (GPC)**

- **Diagnóstico del hepatocarcinoma según las GPC**

Definición: recomendaciones para el diagnóstico del hepatocarcinoma de las GPC más relevantes

Fuente: GPC (ESMO, NCCN, EASL, AASLD)

- **Estadificación de los pacientes con hepatocarcinoma según las GPC**  
Definición: recomendaciones para la estadificación de los pacientes con hepatocarcinoma de las GPC más relevantes  
Fuente: GPC (ESMO, NCCN, EASL, AASLD)
  
- **Tratamiento del hepatocarcinoma según las GPC**  
Definición: recomendaciones para el tratamiento del hepatocarcinoma de las GPC más relevantes  
Fuente: GPC (ESMO, NCCN, EASL, AASLD)
  
- **Evaluación de la respuesta según las GPC**  
Definición: recomendaciones para la evaluación de la respuesta al tratamiento del hepatocarcinoma de las GPC más relevantes  
Fuente: GPC (ESMO, NCCN, EASL, AASLD)
  
- **Metodología de utilización de la técnica de DEB-TACE**  
Definición: criterios de recomendación para el uso de la técnica de DEB-TACE con partículas DC Bead  
Fuente: tratamiento transcáter para el carcinoma hepatocelular con doxorubicina cargada en esferas DC Bead (DEBDOX): recomendaciones técnicas del panel de expertos.<sup>84</sup>

#### 6.2.6. Variables relativas a la evolución de la enfermedad

- **Evolución del hepatocarcinoma**  
Definición: situación del paciente, tras la realización de la quimioembolización y hasta finalización del estudio.  
Tipo: variable cualitativa policotómica (enfermedad estable, trasplante hepático, resección hepática, progresión de la enfermedad, exitus)  
Fuente: historia clínica

## **7. METODOLOGÍA DE TRABAJO**

### **7.1. Circuito de identificación de pacientes**

Desde el Servicio de Farmacia y en colaboración con el Servicio de Radiología Vascular Intervencionista se diseñó, en el año 2009, un estudio observacional de los pacientes sometidos a DEB-TACE con DC Bead<sup>®</sup> desde el inicio de la técnica en el año 2006. La importancia de esta técnica radicaba en que se trataba de un tratamiento novedoso para el hepatocarcinoma que estaba dando buenos resultados y del que había pocos estudios publicados al respecto. Hay que puntualizar que en toda la Región de Murcia solo se realizaba esta técnica en el HUVA, por lo que la muestra incluida representaba a todo el territorio.

Para la realización del presente estudio, se identificaron los pacientes a través de las prescripciones médicas llegadas al Servicio de Farmacia para solicitar la preparación de la medicación. Los pacientes habían sido previamente valorados y/o seleccionados, por los médicos especialistas en Aparato Digestivo y Cirugía General, de acuerdo a sus características y alternativas terapéuticas. Las prescripciones fueron procesadas, a través del programa Farhos Oncología<sup>®</sup> 4.0, para obtener la hoja de preparación de citostáticos que posteriormente utilizó el equipo de enfermería para su elaboración en el área correspondiente de la sala blanca.

### **7.2. Circuito de seguimiento de pacientes**

Una vez identificado el paciente se procedía a revisar la historia clínica y registrar los antecedentes y las variables relacionadas con el procedimiento de DEB-TACE. Tras el alta del paciente y pasado un periodo de 6 semanas aproximadamente, se solicitaba la historia clínica en el Servicio de Archivo del hospital para la recogida de datos y observaciones del médico especialista responsable en la consulta externa, sobre la evolución del paciente. Se incluyeron, además, los resultados de las pruebas analíticas y de imagen de control.

Las historias fueron revisadas periódicamente, durante todo el periodo de seguimiento, para detectar modificaciones relevantes en los resultados de efectividad y seguridad.

La hoja de recogida de datos utilizada se muestra en el Anexo I.

### **7.3. Fuentes de recogida de datos**

El seguimiento de los pacientes se mantuvo mediante la consulta del programa gestor de pacientes, a través de la aplicación informática Selene (Imagen 7), y de la Historia Clínica Electrónica (Imagen 8) y manual. Además se utilizó la aplicación para consulta de los informes de las pruebas de Radiología (Imagen 9) y la aplicación para consulta de los informes de las pruebas de Laboratorio (Imagen 10).

### **7.4. Análisis de las prescripciones médicas**

Las prescripciones médicas se recibieron en el Servicio de Farmacia como solicitud para la preparación de las microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas con doxorubicina, en jeringas listas para su uso, y su posterior dispensación al Servicio de Radiología Vascular. En la Imagen 6 se muestra la prescripción médica de medicamentos citostáticos.

Estas hojas están diseñadas para incluir todos los datos necesarios del paciente y su tratamiento para su inequívoca identificación. Por partes la estructura sería (Imagen 6):

- En relación con el paciente: nombre, apellidos, número de historia clínica y diagnóstico.
- En relación con el ingreso: habitación, cama y servicio médico solicitante.
- En relación con la quimioembolización: el día de administración, la dosis de doxorubicina y el tipo de micropartículas que se solicitan para preparación.
- En relación con los datos del médico solicitante: nombre y firma del facultativo.

**PRESCRIPCIÓN DE CITOSTÁTICOS**  
 SERVICIO DE FARMACIA. UNIDAD DE CITOSTÁTICOS  
 Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
 Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Superficie corporal: \_\_\_\_\_ Nº de servicio: \_\_\_\_\_  
 Precedente de: \_\_\_\_\_ (¿puede priorizar?)  
 Fecha: \_\_\_\_\_  
 Dosis (mg) / frecuencia: \_\_\_\_\_  
 Nº de días: \_\_\_\_\_  
 Observaciones: \_\_\_\_\_  
 Fecha próxima administración: \_\_\_\_\_  
 Facultativo: \_\_\_\_\_  
 Firma: \_\_\_\_\_  
 PRESCRIPCIÓN DE CITOSTÁTICOS 50.03

**Imagen 6.** Imagen de prescripción médica de medicamentos citostáticos en el HUVA.

### 7.5. Análisis de la historia clínica

Las historias clínicas se revisaron en tres fases:

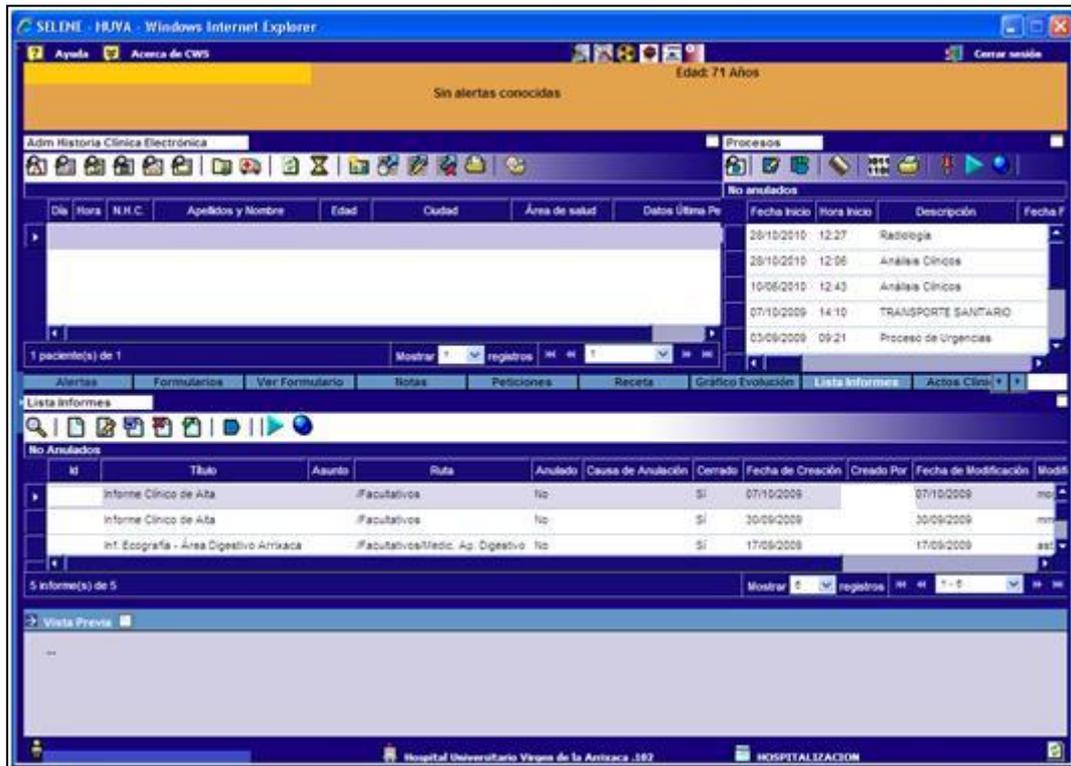
- Durante la estancia hospitalaria, para recoger los datos relativos al proceso de DEB-TACE y la posible aparición de efectos secundarios inmediatos o precoces.
- A las 6 semanas aproximadamente desde el alta, para recoger los resultados relativos a las pruebas de control realizadas a las 4 semanas del procedimiento, para evaluación de la efectividad y la seguridad.
- Periódicamente, a partir del mes, para recoger variaciones relevantes en los parámetros de seguridad y efectividad establecidos, así como la resolución del estado clínico del paciente (exitus, trasplante, resección, etc).

A partir de la aplicación informática de Selene (Imagen 7) para la gestión de pacientes y la historia clínica electrónica se pudieron obtener, además, los informes clínicos de alta de los pacientes (Imagen 8) y llevar un control de los ingresos posteriores.

A partir de la revisión de los informes clínicos de alta (Imagen 8) se obtuvieron datos como:

- **Encabezamiento** donde figuran datos identificativos relativos a:
  - Hospital de procedencia
  - Servicio médico responsable
  - Paciente (nombre y apellidos, número de historia clínica, sexo, fecha de nacimiento, domicilio, número de la seguridad social, fecha de ingreso y fecha de alta).
  
- **Cuerpo** donde podemos encontrar los datos referentes a:
  - Motivo de ingreso
  - Antecedentes personales (permite conocer los factores de riesgo que han motivado el desarrollo de hepatocarcinoma)
  - Enfermedad actual: motivo por el cual acude al hospital (estudio de hepatocarcinoma, realización de quimioembolización, cirugía, etc.)
  - Exploración física: palpación de abdomen y extremidades, aspecto mucocutáneo, exploración subjetiva del estado de consciencia, etc.
  - Realización de pruebas complementarias:
    - Analíticas, destacando los resultados fuera de rango normal: nivel de bilirrubina y albúmina sérica, alfa-fetoproteína, transaminasas, hemograma, coagulación, etc.
    - Principales hallazgos radiológicos (RM, TC o US)
    - Resultados de biopsias, etc.
  - Evolución clínica: comentarios sobre el estado del paciente durante el ingreso hospitalario.
  - Juicio clínico: donde se hace constar el diagnóstico principal motivo del ingreso, además de la presencia de hepatocarcinoma, cirrosis y el factor que ha motivado su desarrollo.
  - Tratamiento domiciliario: tipo de dieta y medicación complementaria, indicando nombre comercial o principio activo, dosis, forma farmacéutica, frecuencia y duración.
  - Fecha de próxima cita para tratamiento o control.

- Firma, fecha, hora y nombre del médico que emite el informe.



**Imagen 7.** Imagen de la aplicación informática de Selene para consulta de la Historia Clínica Electrónica de los pacientes del HUVA

Nombre		Sexo	
Apellido		Teléfono	
Fecha		Código	
Servicio			
Profesión			
Edad			
Fecha			

Informe Clínico de Alta (Domicilio)

MOTIVO DE INGRESO

ANTECEDENTES

ENFERMEDAD ACTUAL

EXPLORACION FISICA

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

EVOLUCION CLINICA

DIAGNOSTICO PRINCIPAL

OTROS DIAGNOSTICOS

RECOMENDACIONES AL ALTA

REVISION

Médico responsable al alta:

Fecha:

**Imagen 8.** Muestra resumen del informe clínico de alta a domicilio de los pacientes del HUVA

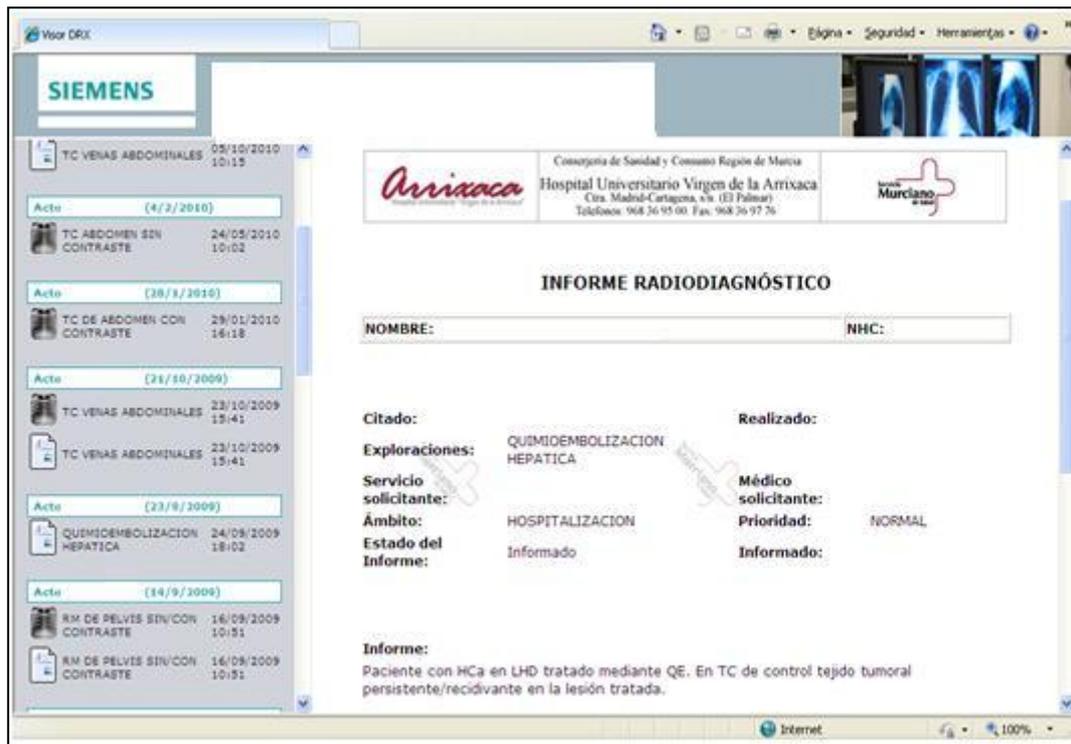
### **7.6. Análisis de los informes de las pruebas de imagen**

Tanto para realizar el diagnóstico de hepatocarcinoma, como para controlar la evolución del mismo tras la realización de DEB-TACE, es necesaria la realización de pruebas de imagen por el Servicio de Radiología (Imagen 9).

El resultado de las pruebas se expresa a través de informes que comprenden la siguiente información:

- Datos del paciente (nombre y número de historia clínica)
- Día, hora y tipo de prueba realizada
- Médico y Servicio Médico solicitante
- Informe:
  - Breve descripción de los antecedentes del paciente.
  - Descripción de las imágenes
  - Juicio clínico final

A partir de dichos informes se obtuvo el tamaño y la necrosis del/los nódulo/s tumorales antes del procedimiento, en el control a las 4 semanas tras la realización de DEB-TACE y posteriormente, con distintas periodicidades, hasta la resolución de la enfermedad.



**Imagen 9.** Imagen de la aplicación informática para consulta de los informes de las pruebas de Radiología del HUVA

### **7.7. Análisis de los informes de las pruebas de laboratorio**

Las pruebas de laboratorio se realizan para el diagnóstico de hepatocarcinoma, durante el ingreso del paciente para la realización del procedimiento de DEB-TACE y durante las revisiones de control post DEB-TACE. El informe de las pruebas de laboratorio se puede obtener desde una aplicación informática creada en la intranet y con acceso identificado (Imagen 10).

En el informe se detallan:

- Datos del paciente (nombre y número de historia clínica)
- Día, hora y tipo de prueba realizada
- Médico y Servicio Médico solicitante
- Resultados de los parámetros analíticos medidos y el rango de los valores normales.

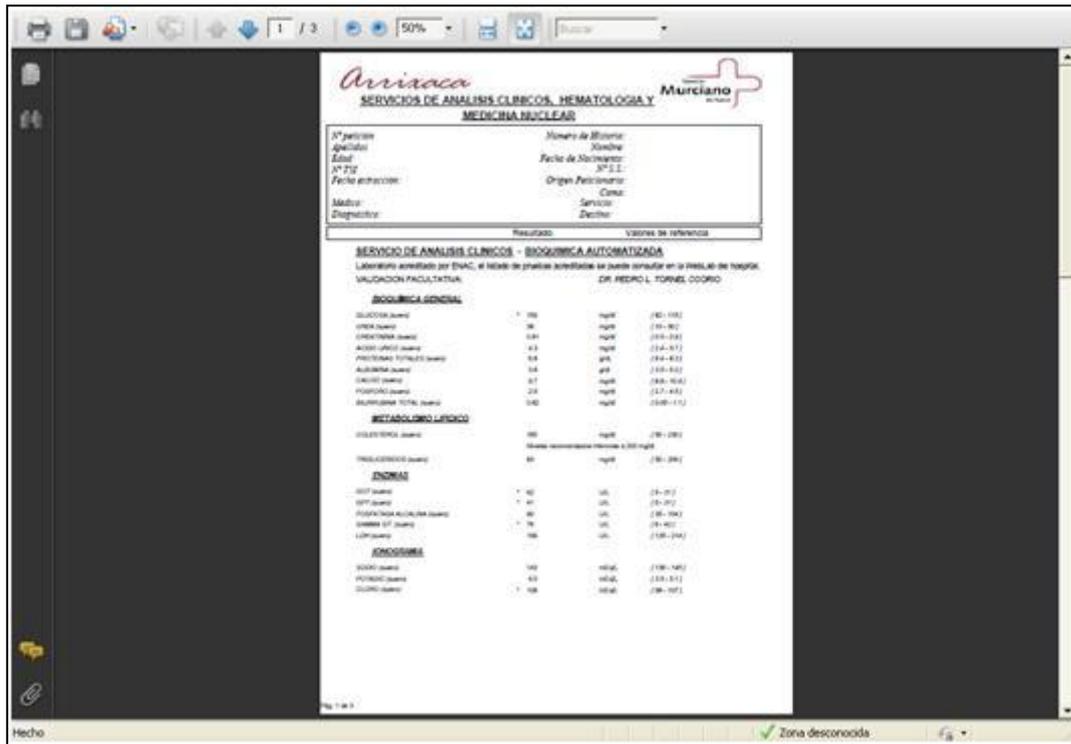


Imagen 10. Imagen de la aplicación informática para consulta de los informes de las pruebas de Laboratorio del HUVA

## 8. **ESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES**

A partir de los resultados obtenidos de la exploración clínica y las pruebas analíticas se realizó la determinación del valor en las escalas Child-Pugh, Okuda y ECOG y la clasificación de los pacientes según dichos sistemas.

- **Escala Child-Pugh:** para la clasificación de los pacientes se utilizaron los datos de la bilirrubina, la albúmina sérica y de la coagulación sanguínea. También de las valoraciones subjetivas realizadas por el médico especialista y reflejadas en la historia clínica, sobre la presencia de ascitis o encefalopatía (Tabla 5).
  - Una vez calculado se clasificó a los pacientes, según el valor obtenido, en los estadios A, B o C (Tabla 6).
  
- **Escala Okuda:** se calculó a partir de los datos de laboratorio de bilirrubina y albúmina sérica, la presencia de ascitis y el tamaño tumoral reflejado en los informes de las pruebas de imagen (Tabla 10).
  - Una vez calculado se clasificó a los pacientes, según el valor obtenido, en los estadios I, II o III (Tabla 11).
  
- **Escala ECOG:** se obtuvo a partir de la entrevista del paciente realizada por el personal de enfermería al ingreso en la planta de hospitalización.

## 9. PREPARACIÓN DE LA TÉCNICA

Las instrucciones de preparación de las partículas DC Bead<sup>®</sup> cargadas con doxorubicina fueron adaptadas por el Servicio de Farmacia para facilitar la manipulación y la posterior administración (Tabla 16):

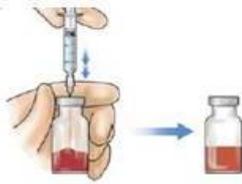
- La doxorubicina se reconstituye con agua para inyectables hasta una concentración de 25 mg/mL.
- Se adicionan 3 ml de doxorubicina reconstituida (75 mg) a cada vial de microesferas, al que previamente se le ha extraído el sobrenadante.
- Se deja reposar durante 30-60 min y se elimina a continuación el sobrenadante, dejando las esferas cargadas con la doxorubicina en aproximadamente un mililitro por cada vial utilizado.
- Se adiciona contraste radiológico no iónico, en concreto iodixanol, hasta un volumen final de 5 ml por cada vial de microesferas.

Para cada procedimiento se prepararon 1 ó 2 viales de microesferas de 300-500  $\mu$ m, cargadas con 75 mg de doxorubicina cada vial y posteriormente mezcladas con el contraste radiológico no iónico, facilitando así la visualización fluoroscópica del procedimiento, ya que las DC Bead<sup>®</sup> no son radiopacas.<sup>55</sup>

La carga máxima de doxorubicina en las microesferas es de 37,5 mg/mL de DC Bead<sup>®</sup>, siendo la dosis máxima de doxorubicina recomendada a administrar por procedimiento de 150 mg.<sup>55</sup>

La estabilidad de la preparación de doxorubicina cargada en las esferas DC Bead<sup>®</sup>, a temperatura entre 2-8 °C, es de 14 días sin mezclar con el contraste y 7 días con el contraste. A temperatura ambiente, si se encuentra mezclado con el contraste, la estabilidad es de solo 4 horas.<sup>55</sup>

**INSTRUCCIONES DE PREPARACIÓN DE ADRIAMICINA EN DC-BEAD**  
150 mg de adriamicina en 2 viales de DC Bead

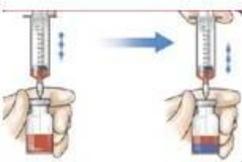


1-Reconstituir 3 viales de adriamicina liofilizada de 50 mg, con 2 mL de API c/uno. Mezclar hasta total disolución.



2-Con una jeringa y una aguja de pequeño diámetro, retirar el máximo posible de sobrenadante incoloro del vial de DC Bead (máximo aproximado 6 mL/vial)

Pinchar el tapón con una 2ª aguja para facilitar la extracción.



3-Añadir 3 mL de adriamicina reconstituida (25 mg/mL) a cada vial de DC Bead.

4-Agitar suavemente la solución de adriamicina-DC Bead para facilitar la mezcla del fármaco con las esferas.

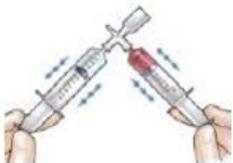
5-Dejar reposar la mezcla hasta completar la carga de las esferas: mínimo 30 min., mejor 60 min.



6-Pasar el contenido de cada vial a una jeringa de 10 mL usando una jeringa o punzón de calibre grueso.



7-Usando una llave de tres vías pasar a otra jeringa, con mucho cuidado, el sobrenadante de las esferas, dejando en la jeringa inicial todas las esferas (1 mL aproximadamente). Desechar la jeringa con el sobrenadante en contenedor de residuos citostáticos.



8-A través de la llave introducir contraste radiográfico no iónico, hasta un volumen final de 5 mL. Repetir el proceso con la 2ª jeringa

9-Introducir cada jeringa en una **bolsa estéril con autocierre**

10- **Etiquetar estas bolsas** que contienen c/una 1 jeringa con las esferas de DC Bead cargadas con adriamicina y el contraste. Introducir en bolsa de transporte.

**Tabla 16.** Protocolo de elaboración de las jeringas preparadas con doxorubicina cargada en microesferas DC Bead® para DEB-TACE. Realizado por el Servicio de Farmacia del HUVA

## **10. TOXICIDAD DEL PROCEDIMIENTO**

Los efectos de la toxicidad de DEB-TACE, se han clasificado mediante la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute y el American National Institute of Health. La terminología CTCAE se utiliza con fines de uniformidad a la hora de clasificar los efectos adversos presentados en un paciente y definir su gravedad, con una escala que va del grado 1 al 5. Aunque el SPQ no viene descrito como tal en la escala CTCAE, se han desglosado los síntomas más habituales que lo producen: dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos para clasificarlos según dicha escala.<sup>87</sup>

Según la terminología CTCAE versión 4.0 se han clasificado las reacciones adversas más frecuentes a la quimioembolización encontradas en la bibliografía de la siguiente manera:

- **Dolor abdominal:** desorden caracterizado por una sensación marcada de discomfort en la zona abdominal. Grados del 1-3:
  - Grado 1: dolor medio
  - Grado 2: dolor moderado, que limita las actividades de la vida diaria (como cocinar, comprar, etc.)
  - Grado 3: dolor severo, limita las actividades de la vida diaria (cocinar, comprar, etc.) y los cuidados personales (asearse, vestirse, ir al baño, etc.)
  
- **Fiebre:** desorden caracterizado por elevación de la temperatura corporal, por encima de los límites normales. Grados del 1-5:
  - Grado 1: 38-39° C
  - Grado 2: > 39-40° C
  - Grado 3: > 40° C durante menos de 24 horas
  - Grado 4: > 40° C durante más de 24 horas
  - Grado 5: exitus

- **Náuseas**: desorden caracterizado por sensación de mareo con o sin ganas de vomitar. Grados del 1-3:
  - Grado 1: pérdida del apetito sin alteración de los hábitos alimenticios.
  - Grado 2: disminución de la ingesta oral sin clara alteración del estado de nutrición o deshidratación
  - Grado 3: inadecuada ingesta oral y de líquidos, requiere hospitalización para la administración de alimentación por sonda nasogástrica o nutrición parenteral.
  
- **Vómitos**: desorden caracterizado por el acto de expulsar el contenido del estómago por la boca. Grados del 1-5:
  - Grado 1: 1-2 episodios (separados unos 5 minutos) en 24 horas.
  - Grado 2: 3-5 episodios (separados unos 5 minutos) en 24 horas.
  - Grado 3:  $\geq 6$  episodios (separados unos 5 minutos) en 24 horas. Alimentación por sonda, nutrición parenteral u hospitalización están indicados.
  - Grado 4: consecuencias peligrosas para la vida, indicada la intervención urgente.
  - Grado 5: Muerte.

## 11. RESPUESTA TUMORAL

La evaluación de la respuesta tumoral tras DEB-TACE se ha basado en la utilización de criterios unificados y establecidos como son los modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST) para hepatocarcinoma, que es una adaptación de los criterios RECIST para tumores sólidos en general.<sup>88</sup>

Según los criterios mRECIST los nódulos hepáticos se clasifican al inicio de la siguiente manera:<sup>68</sup>

- **Medibles:** lesiones que pueden ser medidas con precisión en un TC y en al menos una dimensión tienen un diámetro igual o mayor a 1cm.
- **No medibles:** todas las lesiones cuyo diámetro es inferior a 1cm en un TC.

Los mRECIST proponen que la lesión tumoral diana debe ser seleccionada conforme a su tamaño y su idoneidad para la realización de mediciones repetidas. El resto de lesiones, clasificadas como lesiones no diana, no deben ser medidas pero sí vigiladas durante el tratamiento por si se produce cambio en el tamaño o histología. Las lesiones diana deben cumplir las siguientes características:<sup>68</sup>

- Ser medible en al menos una dimensión mayor o igual a 1cm.
- Debe ser adecuada para la realización de mediciones repetidas.
- Debe mostrar realce arterial intratumoral en la TC con contraste o RM.
- Debe ser una lesión bien delimitada.

Los criterios mRECIST incluyen, además, la determinación de la necrosis tumoral, en base al diámetro de la lesión residual viable (que es reconocido como la zona de realce en la TC), para la valoración de la respuesta tumoral al tratamiento. Además, los criterios mRECIST determinan la respuesta global al tratamiento incluyendo la respuesta de la lesión diana, las lesiones no diana y la aparición de nuevas lesiones (Tabla 18).<sup>68</sup>

El sistema propuesto por la EASL, en la Conferencia de Consenso del año 2000, describe que, para determinar la respuesta tumoral, se debe realizar una prueba de imagen con TC a las 4 semanas del procedimiento. Se clasificarán como lesiones necrosadas a las áreas tumorales sin realce durante la TC y como lesiones viables a las áreas con realce (Tabla 19).

En el presente estudio se emplearon ambos sistemas para la valoración de la respuesta tumoral, utilizando los informes de las pruebas de imagen como RM o TC realizadas antes y a las 4 semanas tras la realización de la última quimioembolización.

<b>Valoración de la respuesta tumoral del nódulo diana al tratamiento según los criterios mRECIST</b>	
<b>Respuesta tumoral</b>	<b>Determinación</b>
<b>RC</b>	Desaparece todo el realce intratumoral de las lesiones diana.
<b>RP</b>	Al menos disminuye un 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana (zona de realce en fase arterial), tomando como referencia la suma de los diámetros de las lesiones diana de base.
<b>EE</b>	Todos los casos que no sean clasificados como respuesta parcial o enfermedad progresiva.
<b>EP</b>	Incremento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana (lesiones de realce) tomando como referencia la menor suma de los diámetros de las lesiones diana (lesiones de realce) recogidas desde el inicio del tratamiento. Aparición de nuevas lesiones tumorales.

RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EE (enfermedad estable), EP (enfermedad progresiva)

**Tabla 17.** Valoración de la respuesta tumoral de nódulo diana tras el tratamiento según los criterios mRECIST. Adaptación de Lencioni et al.<sup>68</sup>

Valoración de la respuesta tumoral global al tratamiento según los criterios mRECIST: lesión diana, lesiones no diana y nuevas lesiones			
Lesión diana	Lesiones no diana	Nuevas lesiones	Respuesta global
RC	RC	No	<b>RC</b>
RC	Respuesta incompleta/ EE	No	<b>RP</b>
RP	No EP	No	<b>RP</b>
EE	No EP	No	<b>EE</b>
EP	Cualquier respuesta	Si/No	<b>EP</b>
Cualquier respuesta	EP	Si/No	<b>EP</b>
Cualquier respuesta	Cualquier respuesta	Si	<b>EP</b>

RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EE (enfermedad estable), EP (enfermedad progresiva)

**Tabla 18.** Valoración de la respuesta tumoral global tras el tratamiento, según los criterios mRECIST. Adaptado de Lencioni et al.<sup>68</sup>

Valoración de la respuesta tumoral del nódulo diana al tratamiento según los criterios EASL	
Respuesta tumoral	Determinación
<b>RC</b>	Desaparece todo el realce intratumoral de las lesiones diana
<b>RP</b>	Al menos disminuye un 50% en la suma de los diámetros de las lesiones diana (zona de realce en fase arterial)
<b>EE</b>	Todos los casos que no sean clasificados como respuesta parcial o enfermedad progresiva.
<b>EP</b>	Incremento de al menos un 25% en la suma de los diámetros de las lesiones diana (zona de realce en fase arterial), o la aparición de nuevas lesiones tumorales.
<b>RO</b>	Incluye la respuesta completa y respuesta parcial

RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EE (enfermedad estable), EP (enfermedad progresiva), RO (respuesta objetiva)

**Tabla 19.** Valoración de la respuesta tumoral del nódulo tumoral diana tras el tratamiento, según los criterios EASL. Adaptación de Bruix et al.<sup>44</sup>

## **12. SUPERVIVENCIA**

Para determinar la efectividad de la técnica de DEB-TACE se ha valorado la supervivencia, en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, definidas de la siguiente forma:

- a) **Supervivencia libre de progresión:** se ha definido como el número de días transcurridos desde el primer tratamiento con DEB-TACE hasta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los datos han sido censurados a fecha de fin del estudio, último contacto, trasplante hepático o resección quirúrgica.
  
- b) **Supervivencia global:** abarcó el tiempo transcurrido desde la primera DEB-TACE hasta la muerte por cualquier causa. Los datos han sido censurados a fecha de fin del estudio o último contacto.

## **13. RESPUESTA TUMORAL Y SUPERVIVENCIA SEGÚN DIFERENTES VARIABLES**

### **a) Respuesta tumoral**

Se ha valorado la respuesta tumoral al procedimiento de DEB-TACE según diferentes variables como la edad, el sexo, el tamaño inicial y el número de los nódulos diana, el nivel de alfa-fetoproteína, albúmina y bilirrubina séricas iniciales y, por último, la indicación del tratamiento con DEB-TACE.

### **b) Supervivencia**

Se han analizado la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global según diferentes variables como: el sexo, la clasificación inicial por los sistemas Child-Pugh, Okuda y ECOG, el nivel de alfa-fetoproteína, albúmina y bilirrubina séricas iniciales, la respuesta tumoral obtenida y la indicación del tratamiento con DEB-TACE. Para la comparación en función del nivel de los parámetros analíticos se han establecido los

siguientes valores de corte: albúmina 3 g/dL, bilirrubina 2 mg/dL y AFP 400 ng/mL, siguiendo los criterios utilizados por Dhanasekaran et al.<sup>61</sup>

#### 14. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Resumen de las principales Guías de Práctica Clínica para el manejo del hepatocarcinoma				
	ESMO <sup>20</sup>	NCCN <sup>16</sup>	EASL <sup>44</sup>	AASLD <sup>14</sup>
<b>Diagnóstico</b>	Menor de 1 cm: US cada 3-6 meses. De 1-2 cm: 2 ID (TC, RM, US). Si duda: biopsia. Mayor de 2 cm: 1 ID y AFP mayor de 400 ng/mL.	Menor de 1 cm: US cada 3-4 meses. De 1-2 cm: 2 ID (TC, RM). Mayor de 2 cm: solo 1 ID. Si duda: biopsia. APF elevada: no diagnóstico.	Menor de 1cm: US cada 3 meses De 1-2 cm: 2 ID (TC, RM, US) y biopsia. Mayor de 2 cm: 2 ID (TC, RM, US) y AFP mayor de 400 ng/mL.	Menor de 1 cm: US cada 3-4 meses Mayor de 1 cm: Si hipervascular 1 ID (TC, RM). Si no hipervascular: biopsia u otra ID. Mayor 2 cm: 1 ID si hipervascularidad arterial y lavado en fase venosa.
<b>Estadificación</b>	TNM, CLIP y BCLC. Espera de TH: MELD.	Child-Pugh, TNM, Okuda, ECOG, BCLC. Espera de TH: MELD.	Child-Pugh, TNM, Karnofsky, ECOG y Okuda	BCLC, TNM, Child-Pugh, Okuda y ECOG. Espera de TH: MELD.
<b>Tratamiento con TACE</b>	Paliativo, terapia puente a la espera de TH o tumores que exceden los criterios de Milan. <u>Contraindicado:</u> Child-Pugh C, trombosis portal, fístulas, invasión extrahepática o multinodular.	Child-Pugh A o algunos clase B, como terapia puente a la espera de TH. ECOG 0. <u>Contraindicado:</u> Child-Pugh C, bilirrubina mayor de 3 mg/dL, trombosis portal.	Solo lo nombra en ensayos clínicos en pacientes no candidatos a otros tratamientos.	Estadío intermedio (BCLC B, Child-Pugh A-B, ECOG 0) y multinodular. <u>Contraindicado:</u> Child-Pugh C o B avanzado, fístulas, trombosis portal, invasión extrahepática.
<b>Evaluación de respuesta tumoral</b>	La evaluación de la respuesta a tratamientos locorregionales está en debate. Supervivencia libre de progresión y global solo en ensayos clínicos.	Criterios de respuesta EASL y mRECIST. Técnica: TC/RM	Criterios de respuesta EASL (OMS). Técnica: TC a las 4 semanas post TACE. Zonas de no realce: áreas de necrosis. Zonas de realce: lesión viable.	Criterios de respuesta EASL (OMS). Técnica: TC/RM a las 4 semanas post TACE: eliminación del lecho vascular tumoral. Aumento de AFP: posible recaída.

AFP (alfa-fetoproteína), ID (imagen dinámica), TC (tomografía computarizada), US (ultrasonidos), RM (resonancia magnética)

**Tabla 20.** Resumen de las principales Guías de Práctica Clínica con respecto al diagnóstico, indicaciones del tratamiento de TACE, estadificación y evaluación de la respuesta tumoral del hepatocarcinoma.

La Tabla 20 muestra las 4 Guías de Práctica Clínica más relevantes sobre el manejo del hepatocarcinoma. Estas son la de ESMO, NCCN, EASL y AASLD. En dicha Tabla se muestra un resumen de las GPC en relación al diagnóstico y sistemas de clasificación más utilizados para el estadiaje del carcinoma hepatocelular, de los criterios para la utilización de TACE y el seguimiento post tratamiento.<sup>16,20,44</sup>

En 2011 Lencioni et al.,<sup>84</sup> publicaron las recomendaciones técnicas elaboradas por un panel de expertos, para el uso de DEB-TACE con partículas DC Bead<sup>®</sup> cargadas de doxorubicina.

Para completar el trabajo, se ha valorado si se habían cumplido los criterios recomendados por cada una de las Guías de Práctica Clínica y las recomendaciones técnicas del panel de expertos, en la utilización del procedimiento de DEB-TACE en los pacientes del estudio.

## 15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A partir del programa estadístico SPSS 15.0 para Windows, se realizó el siguiente análisis:

Inicialmente se describió la muestra calculando medias y desviaciones típicas o medianas y percentiles 25 y 75 para las variables cuantitativas que se distribuían como una normal o no, respectivamente, y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Se describió la supervivencia libre de progresión y global de los sujetos a través de un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, calculando la tabla de supervivencia y su gráfico, además de calcular la media y mediana con sus intervalos de confianza al 95%. Se comparó la probabilidad de supervivencia por diferentes variables aplicando el contraste de Log-Rank.

Una vez descrita la muestra se realizó un análisis bivalente aplicando distintos test de hipótesis. Para relacionar dos variables cualitativas se calculó el Chi-Cuadrado, corrigiendo por el contraste de Continuidad de Yates en el caso de tablas 2x2 y de Fisher cuando, en estas tablas de contingencia, más del 20% de las celdas no tienen un número suficiente de casos (frecuencia esperada inferior a 5). En algunos casos, se realizaron agrupaciones de variables que al ser comparadas tenían un número de casos inferior a 5.

Cuando las variables a relacionar fueron cualitativa y cuantitativa, se aplicó el test de la T-Student para comparación de dos medias cuando la numérica se distribuía normalmente (test de Kolmogorov-Smirnov), en otros casos se aplicó la U-Mann Whitney (para datos no apareados) o el test de Wilcoxon (para datos apareados). Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) para comparación de más de dos medias, aplicando el post hoc de Bonferroni para varianzas iguales y T3 de Dunnet para varianzas distintas o, en caso de no normalidad de la variable numérica, el test de Kruskal Wallis. Se asumió como valor estadísticamente significativo  $p < 0,05$ .

## **16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El hecho de que la mayoría de los datos se hayan obtenido de forma retrospectiva, ha sido un hándicap en la realización de este trabajo, unido a la necesidad de recurrir a la historia clínica, con las limitaciones que esto conlleva, debido a deficiencias de cumplimentación en algunos casos. No obstante, la colaboración estrecha del Servicio de Radiología Vascular Intervencionista, ha reducido estas limitaciones.

Otra de las limitaciones del presente estudio ha sido la imposibilidad de acceso a algunos datos de varios pacientes por pertenecer a otros hospitales, de la misma o de otras Comunidades Autónomas.

En cualquier caso se ha intentado recuperar la mayor cantidad de información posible durante todo el seguimiento, tratando de minimizar estas limitaciones.

## **VI. RESULTADOS**

## VI. RESULTADOS

### 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Los datos detallados de todos los pacientes se describen en los Anexos II y III.

#### 1.1. Variables relativas al paciente

##### a) Número de pacientes

El total de pacientes seleccionados inicialmente para recibir DEB-TACE fueron 54. Tan solo se excluyó un paciente, que previamente había sido seleccionado, debido a que presentó una fístula de alto grado en la porta mientras se realizaba la angiografía previa al procedimiento, desestimándose el tratamiento por contraindicación. Por lo tanto, el número final de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, tratados mediante quimioembolización hepática con doxorubicina cargada en microesferas DC Bead<sup>®</sup>, durante el periodo de estudio, fue de 53.

Todos los pacientes fueron valorables para la seguridad y otros objetivos secundarios relacionados con el procedimiento y su entorno inmediato. Todos los pacientes fueron valorables para la supervivencia libre de progresión y global; sin embargo, sólo 48 pacientes fueron valorables para el cálculo de la respuesta tumoral.

##### b) Edad y sexo

Del total de los 53 pacientes incluidos en el estudio, 43 fueron hombres (81,1%) y 10 mujeres (18,9%), calculándose la edad media de 64,6 años y la desviación típica de 10,6 años en el total de la muestra.

La edad media en los hombres fue de 64,5 años, con una desviación típica de 11,1 años. En las mujeres la edad media fue de 65,2 años, y la desviación típica de 8,6 años.

### c) Antecedentes personales y diagnóstico actual

El diagnóstico que motivó la utilización de la técnica de DEB-TACE fue carcinoma hepatocelular en todos los casos (100%).

De los 53 pacientes tratados, se registraron antecedentes de cirrosis en 52 pacientes (43 hombres y 9 mujeres); tan solo hubo un caso de esteatosis severa, sin cirrosis establecida, en una mujer.

Las etiologías que presentaban los pacientes del estudio, factores de riesgo para el desarrollo de CHC, fueron las siguientes (Tabla 21):

<b>Etiologías basales de los pacientes del estudio</b>			
	<b>Hombres (N=43)</b>	<b>Mujeres (N=10)</b>	<b>Total (N=53)</b>
<b>CIRROSIS</b>	43 (100%)	9 (90%)	52 (98,1%)
- <b>Cirrosis alcohólica</b>	18 (41,9%)	1 (10%)	19 (35,8%)
- <b>Infección VHC</b>	4 (9,3%)	4 (40%)	8 (15,1%)
- <b>Infección VHB</b>	4 (9,3%)	1 (10%)	5 (9,4%)
- <b>Infección VHC + alcohol</b>	11 (25,6%)	1 (10%)	12 (22,6%)
- <b>Infección VHB + alcohol</b>	4 (9,3%)	0 (0%)	4 (7,6%)
- <b>Cirrosis criptogénica</b>	0 (0%)	2 (20%)	2 (3,8%)
- <b>Hepatitis autoinmune</b>	2 (4,6%)	0 (0%)	2 (3,8%)
<b>SIN CIRROSIS: esteatosis no alcohólica</b>	0 (0%)	1 (10%)	1 (1,9%)

VHC (virus de la hepatitis C), VHB (virus de la hepatitis B)

**Tabla 21.** Clasificación de los pacientes del estudio según la etiología de base

La cirrosis alcohólica fue el factor de riesgo mayoritario en el estudio, afectando a 35 pacientes (66%) del total.

Presentaron cirrosis por infección VHC o VHB y alcoholismo crónico 16 pacientes (30,2%). No hubo casos de co-infección VHC/VHB.

Cinco pacientes (9,4%) presentaron CHC por factores de riesgo poco comunes como cirrosis criptogénica, hepatitis autoinmune y esteatosis no alcohólica.

#### d) **Indicación del procedimiento de DEB-TACE**

Las indicaciones en las que se utilizó la técnica de DEB-TACE fueron las siguientes:

- Tratamiento con intención paliativa en 30 pacientes (56,6%), por tratarse de una lesión tumoral no resecable, debido a:
  - El tamaño tumoral
  - La localización de la lesión tumoral
  - Mala función hepática del paciente
- Terapia puente a la espera de donante para trasplante hepático en 23 pacientes (43,4%).

La Tabla 22 muestra qué tipo de indicación reunían los pacientes para recibir el tratamiento de DEB-TACE.

<b>Indicación para recibir el tratamiento con DEB-TACE</b>			
	<b>Hombre (N=43)</b>	<b>Mujer (N=10)</b>	<b>Total (N=53)</b>
<b>Intención paliativa</b>	24 (55,8%)	6 (60%)	30 (56,6%)
<b>Trasplante hepático</b>	19 (44,2%)	4 (40%)	23 (43,4%)

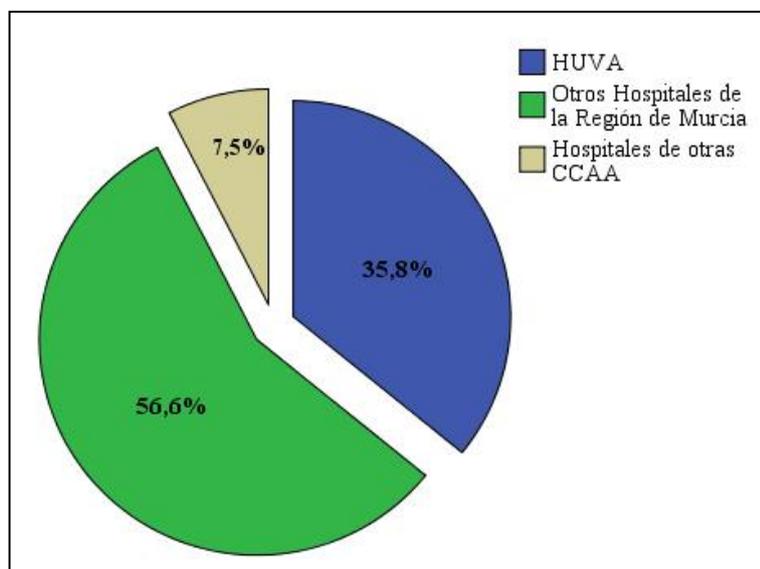
**Tabla 22.** Indicación para la realización de la quimioembolización transarterial en los pacientes del estudio y su distribución según el sexo

### 1.2. **Variables relativas al ingreso hospitalario**

#### a) **Hospital de procedencia**

Al tratarse de una técnica que solo se realizaba en el HUVA, en toda la Comunidad Autónoma, los resultados obtenidos se pueden extrapolar a los de la Región de Murcia

en general. Cabe destacar que, además, se han incluido en el estudio cuatro pacientes pertenecientes a otras dos Comunidades Autónomas que fueron derivados a dicho hospital para recibir el tratamiento. La distribución de los pacientes según la localización del hospital de procedencia se muestra en la Figura 4.



HUVA (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca), CCAA (Comunidades autónomas)

**Figura 4.** Distribución de los pacientes del estudio según el hospital de procedencia

#### **b) Servicio Médico responsable**

Los Servicios responsables del ingreso hospitalario en el HUVA de los 53 pacientes tratados fueron: el Servicio de Digestivo en 29 casos (54,7%) y el Servicio de Cirugía General en 24 casos (45,3%).

### **1.3. Variables relativas al diagnóstico de hepatocarcinoma**

#### **a) Diagnóstico**

Todos los pacientes tratados con DEB-TACE presentaban hepatocarcinoma localizado. Ningún paciente presentaba metástasis a distancia ni afectación ganglionar.

Las técnicas utilizadas para el diagnóstico del CHC en los pacientes del estudio se detallan en la Tabla 23. En general se ha utilizado la TC como técnica diagnóstica en 40 pacientes (75,5%) y los US en 13 pacientes (24,5%). Se ha realizado PAAF en 17 pacientes (32,1%).

<b>Técnicas utilizadas para el diagnóstico del hepatocarcinoma</b>	
<b>Tipos</b>	<b>Pacientes (N=53)</b>
<b>TC trifásico solo</b>	17 (32,1%)
<b>TC trifásico y otra técnica de imagen</b>	9 (17%)
<b>TC trifásico y PAAF</b>	12 (22,6%)
<b>TC trifásico y AFP mayor de 400 ng/mL</b>	2 (3,8%)
<b>US convencional solo</b>	4 (7,5%)
<b>US con contraste</b>	3 (5,7%)
<b>US Doppler solo</b>	1 (1,9%)
<b>US y PAAF</b>	5 (9,4%)

TC (tomografía computarizada), US (ultrasonidos), PAAF (punción de aspiración con aguja fina), AFP (alfa-fetoproteína)

**Tabla 23.** Técnicas utilizadas para el diagnóstico de hepatocarcinoma en los pacientes del estudio.

#### **b) Número y tamaño de las lesiones**

Los pacientes presentaron una mediana de 1 lesión y un rango intercuartílico [1-2,5 lesiones]. El mínimo de lesiones por paciente al inicio del estudio fue una y el máximo 9.

De los 53 pacientes del estudio, 34 (64,2%) presentaban CHC con un nódulo tumoral único considerado el nódulo tumoral diana para el procedimiento de DEB-TACE y objeto del estudio. Los 19 pacientes restantes, tenían CHC multinodular, pero en todos los casos se determinó una lesión diana a la que iba dirigido el tratamiento con DEB-TACE.

Se pudo determinar el tamaño inicial de la lesión diana en todos los casos menos en uno. La mediana del tamaño de dichas lesiones, antes de la realización de DEB-TACE, fue de 4,2 cm, rango intercuartílico [2,9-6,5 cm], el tamaño mínimo fue 1,5 cm y el máximo de 15 cm.

La mediana del tamaño inicial de las lesiones diana en los hombres fue de 4,2 cm, rango intercuartílico [3-6,5 cm], el tamaño mínimo fue 1,5 cm y el máximo 15 cm. En las mujeres fue de 4,4 cm de mediana, rango intercuartílico [2,7-6,6 cm], el tamaño mínimo fue 2,5 cm y el máximo fue 8 cm.

### c) **Localización del nódulo tumoral**

Un total de 34 pacientes (64,2%) presentaron un nódulo único, localizado en el lóbulo hepático derecho en 27 casos (79,4%) y en el izquierdo en 7 (21,2%). Los 19 pacientes restantes (35,8%) presentaron más de un nódulo tumoral, 6 de los cuales tenían distribución bilobular (31,6%) y en el resto (68,4%) se encontraban en el mismo lóbulo hepático.

## **1.4. Características clínicas y analíticas basales de los pacientes**

Las características clínicas representativas de la función hepática, como son la presencia de ascitis y encefalopatía, se midieron antes de realizar la DEB-TACE y están representados en la Tabla 24. No se encontraron datos al respecto en uno de los casos.

De los 6 pacientes (11,3%) que presentaron ascitis leve, 5 fueron hombres y una mujer. Los 3 pacientes (5,7%) que presentaron ascitis moderada eran hombres. Tan solo un paciente varón presentó encefalopatía grado 1.

<b>Características clínicas basales de la función hepática en los pacientes del estudio</b>	
	<b>Pacientes (N=53)</b>
<b>Presencia de ascitis:</b>	
• Ausente	43 (81,1%)
• Leve	6 (11,3%)
• Moderada	3 (5,7%)
• No disponible	1 (1,9%)
<b>Presencia de encefalopatía:</b>	
• Ausente	51 (96,2%)
• Grado 1-2	1 (1,9%)
• Grado 3-4	0 (0%)
• No disponible	1 (1,9%)

**Tabla 24.** Esquema de las características clínicas de base, relacionadas con la función hepática, de los pacientes del estudio.

Los parámetros analíticos basales y los rangos normales están recogidos en la Tabla 25. Dentro de los parámetros de laboratorio, relacionados con la función hepática, la mediana del valor de albúmina sérica, de la actividad de protrombina, el INR y la alfa-fetoproteína, estuvieron dentro de los límites normales. El resto de los parámetros analizados mostraron valores medianos por encima del límite normal.

De forma desglosada, once pacientes (20,8%) tenían unos niveles de AFP basales superiores a 100 ng/mL y 6 (11,3%) superiores a 400 ng/mL. Cinco pacientes (9,4%) tenían niveles de bilirrubina sérica superiores a 3 mg/dL y 8 (15,1%) tenían niveles de albúmina inferiores a 3 g/dL. Nueve pacientes (16,9%) tenían un INR por encima del rango normal, 25 (47,2%) tenían valores superiores de GOT y 26 (49,1%) de GPT.

Sobre los parámetros hematológicos, aunque las medianas, excepto para las plaquetas, se sitúan dentro del rango habitual, 17 pacientes (32,1%) presentaban anemia, 25 pacientes (47,2%) plaquetopenia, 11 pacientes (20,8%) neutropenia y 15 (28,3%) leucopenia. En cuanto a la función renal, cuatro pacientes (7,5%) tenían valores de creatinina superiores a 1,2 mg/dL.

<b>Parámetros analíticos basales de los pacientes del estudio</b>			
<b>Parámetros analíticos</b>	<b>Rango Normal</b>	<b>N</b>	<b>Valores basales Mediana [percentil 25-75]</b>
<b>Función hepática:</b>			
Albúmina (g/dL)	3,5 – 5,2	52	3,9 [3,3-4,3]
Bilirrubina (mg/dL)	0,1 – 1,2	52	1,3 [0,7-2]
GOT (U/L)	5 – 37	48	62,5 [41,3-95]
GPT (U/L)	5 – 41	48	47 [32-83]
Actividad Protrombina (%)	70 – 100	52	82,8 [69,3-94,8]
INR	0,9 – 1,2	52	1,1 [1-1,3]
AFP (ng/mL)	< 11	50	8,2 [4-53,3]
<b>Hematológicos:</b>			
Hemoglobina (g/dL)	12 – 17,5	48	12,9 [11,4-14,2]
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /μL)	150 – 350	48	144 [85-195,8]
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /μL)	4,5 – 11	48	4,9 [4-6,6]
Neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> /μL)	1,8 – 7,7	48	2,8 [2,1-3,9]
<b>Función renal:</b>			
Creatinina (mg/dL)	0,5 – 1,2	53	0,8 [0,7-0,9]

AFP (alfa-fetoproteína), GOT (AST: aspartato aminotransferasa), GPT (ALT: alanino aminotransferasa), INR (ratio internacional normalizada), N (número de pacientes)

**Tabla 25.** Mediana y percentiles 25 y 75 de los parámetros analíticos de función hepática y renal y parámetros hematológicos antes de la realización de la quimioembolización transarterial.

### **1.5. Estadificación de los pacientes**

La estadificación de los pacientes se realizó a partir de sus características clínicas y físicas, según los sistemas Child-Pugh, ECOG y Okuda, antes de recibir el tratamiento completo de DEB-TACE. En el Anexo III se detallan las características de cada paciente, junto con su estadificación.

a) **Child-Pugh**

Para los 53 pacientes se ha calculado el índice Child-Pugh antes de DEB-TACE, como medida del grado de cirrosis hepática. Los resultados en la clasificación se detallan en la Tabla 26.

<b>Clasificación de los pacientes según el sistema Child-Pugh antes de DEB-TACE</b>			
<b>Estadíos</b>	<b>Hombres (N=43)</b>	<b>Mujeres (N=10)</b>	<b>Total (N=53)</b>
<b>Estadío A</b>	32 (74,4%)	8 (80%)	40 (75,5%)
<b>Estadío B</b>	7 (16,3%)	2 (20%)	9 (16,9%)
<b>Estadío C</b>	3 (6,9%)	0 (0%)	3 (5,7%)
<b>Datos no disponibles</b>	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (1,9%)

**Tabla 26.** Clasificación de los pacientes según el sistema Child-Pugh antes de los procedimientos de quimioembolización transarterial.

La mayoría de los pacientes presentaban una cirrosis compensada Child-Pugh A. El resultado de la clasificación de los pacientes del estudio fue el siguiente:

- **Child-Pugh estadio A** (cirrosis leve, enfermedad bien compensada): 40 pacientes (75,5%).
  - Con 5 puntos en 32 pacientes (60,4%).
  - Con 6 puntos en 8 pacientes (15,1%).
- **Child-Pugh estadio B** (cirrosis moderada con compromiso funcional): 9 pacientes (16,9%)
  - Con 7 puntos en 3 pacientes (5,7%).
  - Con 8 puntos en 5 pacientes (9,3%)
  - Con 9 puntos en 1 paciente (1,9%)
- **Child-Pugh estadio C** (cirrosis grave, enfermedad descompensada): 3 pacientes (5,7%)
  - Con 10 puntos en 2 pacientes (3,8%).
  - Con 11 puntos en 1 paciente (1,9%)

b) **Okuda**

La clasificación de los pacientes según el sistema Okuda se refleja en la Tabla 27.

<b>Clasificación de los pacientes según el sistema Okuda antes de DEB-TACE</b>			
<b>Estadíos</b>	<b>Hombres (N=43)</b>	<b>Mujeres (N=10)</b>	<b>Total (N=53)</b>
<b>Estadío I</b>	31 (72,1%)	7 (70%)	38 (71,7%)
<b>Estadío II</b>	7 (16,3%)	3 (30%)	10 (18,9%)
<b>Estadío III</b>	4 (9,4%)	0 (0%)	4 (7,5%)
<b>Datos no disponibles</b>	1 (2,2%)	0 (0%)	1 (1,9%)

**Tabla 27.** Clasificación de los pacientes según el sistema Okuda antes de los procedimientos de quimioembolización transarterial.

El resultado de la clasificación de los pacientes del estudio fue el siguiente:

- **Okuda I:**
  - Con 0 puntos en 38 pacientes (71,7%).
- **Okuda II:** total 10 pacientes (18,9%)
  - Con 1 punto en 7 pacientes (13,2%).
  - Con 2 puntos en 3 pacientes (5,7%).
- **Okuda III:**
  - Con 3 puntos en 4 pacientes (7,5%)

c) **ECOG**

Los resultados del estado funcional de los pacientes, según la escala ECOG, fueron los recogidos en la Tabla 28. Ningún paciente presentó un ECOG superior a 1.

<b>Clasificación de los pacientes según el sistema ECOG antes de DEB-TACE</b>			
	<b>Hombres (N=43)</b>	<b>Mujeres (N=10)</b>	<b>Total (N=53)</b>
<b>ECOG 0</b>	41 (95,3%)	9 (90%)	50 (94,3%)
<b>ECOG I</b>	2 (4,7%)	1 (10%)	3 (5,7%)

**Tabla 28.** Clasificación de los pacientes según el sistema ECOG antes de los procedimientos de quimioembolización transarterial.

## 2. Variables relativas al procedimiento de DEB-TACE

### 2.1. Número de procedimientos

Durante el periodo de estudio se realizaron 81 procedimientos de DEB-TACE entre los 53 pacientes. La mediana de DEB-TACE recibidas fue de 1 procedimiento por paciente, siendo el rango intercuartílico [1-2 DEB-TACE]. El mínimo fue de un procedimiento y el máximo fueron 5. La distribución por sexos fue la siguiente:

- Entre las 10 mujeres recibieron 15 procedimientos de DEB-TACE, con una mediana de 1,5 por paciente, rango intercuartílico [1-2 DEB-TACE]. Mínimo 1 y máximo 2 procedimientos.
- Entre los 43 hombres recibieron 66 procedimientos de DEB-TACE, con una mediana de 1 por paciente, rango intercuartílico [1-2 DEB-TACE]. Mínimo 1 y máximo 5 procedimientos.

### 2.2. Tiempo entre procedimientos

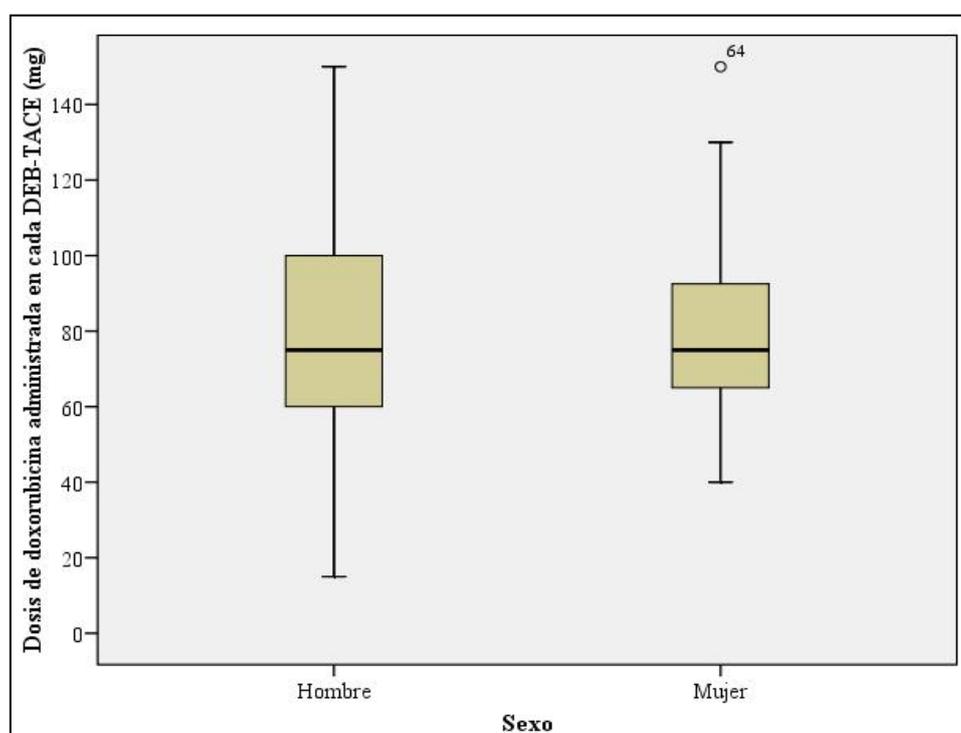
De los 53 pacientes, 23 (43,4%) recibieron más de un procedimiento de DEB-TACE durante el periodo de estudio. La mediana de días transcurridos entre la realización de los procedimientos fue de 90 días, rango intercuartílico [46,5-120 días], mínimo de 9 días y máximo de 365 días.

Los 23 pacientes que recibieron más de un procedimiento fueron clasificados por intervalo de tiempo entre ambos procedimientos:

- **Menos de 30 días:** solo un paciente (4,3%)
- **Entre 31-60 días:** 9 pacientes (39,1%)
- **Entre 61-90 días:** 5 pacientes (21,7%)
- **Más de 90 días:** 8 pacientes (34,8%)

### 2.3. Dosis de doxorubicina administrada

La Figura 5 muestra la cantidad de doxorubicina administrada, por sexos, en los procedimientos de DEB-TACE realizados.



64 (único procedimiento en mujer donde se administraron 150 mg de doxorubicina)

**Figura 5.** Distribución de la dosis de doxorubicina administrada, por sexos, en los 81 procedimientos de DEB-TACE aplicados a los pacientes del estudio.

En los 81 procedimientos de DEB-TACE realizados a todos los pacientes del estudio la mediana de dosis de doxorubicina administrada por procedimiento fue de 75 mg, variando desde 15 mg hasta el máximo permitido por procedimiento de 150 mg. Los

percentiles 25 y 75 de dosis de doxorubicina fueron 60 mg y 105 mg, respectivamente. Tan solo en 16 casos (19,8%) se administró la dosis máxima.

La mediana de dosis de doxorubicina administrada en los **hombres** fue de 75 mg, el rango intercuartílico fue [60-100 mg], la dosis mediana se administró en el 42,4% de los hombres. La dosis mínima administrada fue de 15 mg y la máxima de 150 mg.

En las **mujeres** la mediana fue de 75 mg, rango intercuartílico [65-92,5 mg], que se administró al 33,3% de las mujeres. La dosis mínima administrada fue de 40 mg y la máxima de 150 mg.

#### **2.4. Duración del procedimiento**

La duración media del procedimiento de DEB-TACE ha sido de 92,9 minutos con una desviación típica de 25,9 minutos.

#### **2.5. Constantes medidas durante el procedimiento**

La Tabla 29 muestra los valores de las constantes vitales (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno) medidas durante los 79 procedimientos (97,5%) en los que se dispuso de datos.

<b>Constantes vitales registradas durante los procedimientos de DEB-TACE</b>	
	<b>MEDIA (DT) (N=79)</b>
<b>Tensión arterial sistólica (mmHg)</b>	135,7 (16,2)
<b>Tensión arterial diastólica (mmHg)</b>	74,9 (9,3)
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	70,3 (13,5)
<b>Saturación de oxígeno (%)</b>	96,7 (1,9)

mmHg (milímetros de mercurio), lpm (latidos por minuto), DT (desviación típica)

**Tabla 29.** Descriptivo de las constantes vitales registradas durante la realización de los procedimientos de quimioembolización transarterial.

## 2.6. Medicación concomitante

Durante la DEB-TACE el paciente está consciente en todo momento; solamente se aplica anestesia local en la zona inguinal. Se controlan periódicamente las constantes vitales por si el paciente requiere alguna maniobra de soporte, incluyendo medidas farmacológicas. El paciente puede recibir medicamentos, además, con intención profiláctica. De los 81 procedimientos de DEB-TACE realizados durante el periodo de estudio, se utilizó medicación concomitante en 74 casos (91,4%).

En la Tabla 30 se detallan los fármacos utilizados durante estas 74 quimioembolizaciones, el número total de procedimientos en los que se administraron y la vía de administración.

<b>Fármacos administrados durante los procedimientos de DEB-TACE</b>	
	<b>Total (N=81)</b>
<b>Ceftriaxona IV</b>	68 (84%)
<b>Nitroglicerina IV</b>	33 (40,7%)
<b>Midazolam IV</b>	20 (24,7%)
<b>Ondansetrón IV</b>	6 (7,4%)
<b>Metamizol IV</b>	4 (4,9%)
<b>Amoxicilina/clavulánico IV</b>	3 (3,7%)
<b>Morfina SC</b>	4 (40,7%)
<b>Ranitidina IV</b>	2 (2,5%)
<b>Fentanilo IV</b>	2 (2,5%)
<b>Ketamina IV</b>	1 (1,2%)
<b>Ketorolaco IV</b>	1 (1,2%)
<b>Nifedipino SL</b>	1 (1,2%)
<b>Metoclopramida IV</b>	1 (1,2%)

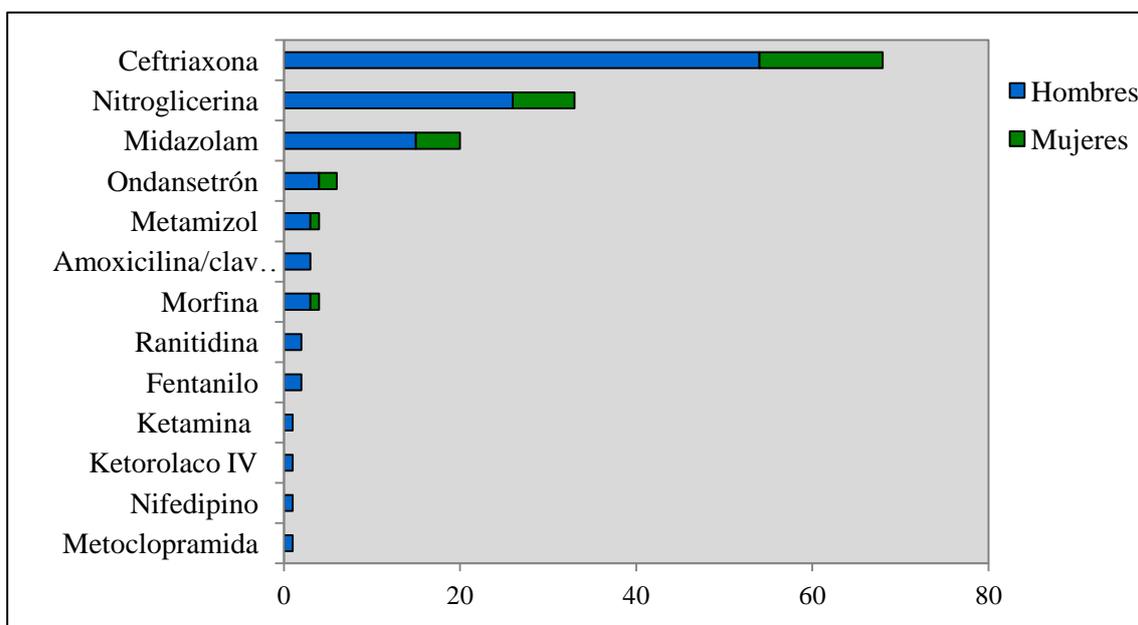
IV (intravenoso), SC (subcutáneo), SL (sublingual)

**Tabla 30.** Descripción de los fármacos administrados durante los procedimientos de quimioembolización transarterial, el número de procedimientos y la vía de administración.

Las dosis de los fármacos y el motivo de utilización se detallan a continuación:

- Ceftriaxona 1 g y amoxicilina/clavulánico 2 g intravenosos: como profilaxis antibiótica.
- Nitroglicerina intravenosa desde 75-300 mcg: como vasodilatador periférico, en el caso de espasmos arteriales en vasos de pequeño calibre.
- Midazolam intravenoso desde 1-2 mg: como sedante.
- Ondansetrón intravenoso desde 4-8 mg y metoclopramida intravenoso 10 mg: para controlar las náuseas por el procedimiento.
- Metamizol 2 g y ketorolaco 30 mg intravenosos: como analgésicos.
- Morfina subcutánea desde 0,3-1 mg, fentanilo intravenoso 100 mcg y ketamina intravenosa 20 mg: como analgésicos y sedantes.
- Ranitidina intravenosa 50 mg: por acidez y dolor abdominal.
- Nifedipino sublingual 10 mg: por aumento de tensión arterial.

En la Figura 6 se detallan los fármacos utilizados durante los procedimientos de DEB-TACE según el sexo.



**Figura 6.** Relación de los medicamentos recibidos durante los procedimientos de quimioembolización transarterial según el sexo de los pacientes

### **2.7. Días de ingreso hospitalario**

La hospitalización duró 3 días de mediana, rango intercuartílico [3- 6,3 días]. La duración mínima de la hospitalización fue de 1 día y la máxima de 13 días.

## 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRAS DEB-TACE

Las características clínicas post DEB-TACE se describen detalladamente, por paciente, en el Anexo IV.

Los parámetros analíticos no se obtuvieron en 10 pacientes tras recibir DEB-TACE, por lo que no fue posible su estadificación. Tampoco se encontraron datos sobre la presencia de ascitis y encefalopatía tras DEB-TACE en 5 casos.

### 2.1. Características clínicas post DEB-TACE

Las características clínicas representativas de la función hepática, como son la presencia de ascitis y encefalopatía, se midieron tras realizar la DEB-TACE y están representados junto con los datos iniciales en la Tabla 31.

<b>Características clínicas de la función hepática en los pacientes del estudio antes y tras el procedimiento de DEB-TACE (N=53)</b>		
	<b>Antes de DEB-TACE</b>	<b>Tras DEB-TACE</b>
<b>Presencia de ascitis:</b>		
• Ausente	43 (81,1%)	46 (86,8%)
• Leve	6 (11,3%)	2 (3,8%)
• Moderada	3 (5,7%)	0 (0%)
• No disponible	1 (1,9%)	5 (9,4%)
<b>Presencia de encefalopatía:</b>		
• Ausente	51 (96,2%)	48 (90,6%)
• Grado 1-2	1 (1,9%)	0 (0%)
• Grado 3-4	0 (0%)	0 (0%)
• No disponible	1 (1,9%)	5 (9,4%)

**Tabla 31.** Esquema de las características clínicas relacionadas con la función hepática, de los pacientes del estudio antes y tras la realización del primer procedimiento de quimioembolización transarterial.

Resultados:

- El paciente que presentó encefalopatía pre DEB-TACE, no la presentó tras DEB-TACE.
- Uno de los pacientes que presentó ascitis moderada conservó una ascitis leve tras DEB-TACE, resolviéndose en el resto.
- Uno de los pacientes con ascitis leve inicial la mantuvo tras DEB-TACE, en otro se resolvió y en cuatro no se pudo valorar post procedimiento.

Los parámetros analíticos medidos tras la primera prueba de DEB-TACE se representan en la Tabla 32. Se comparan los parámetros analíticos medidos antes y tras la primera prueba de DEB-TACE.

Parámetros analíticos basales y tras la primera DEB-TACE de los pacientes del estudio						
Parámetros analíticos	Rango Normal	N	Antes de DEB-TACE Mediana [percentil 25 y 75]	N	Tras DEB-TACE Mediana [percentil 25 y 75]	p
<b>Función hepática:</b>						
Albúmina (g/dL)	3,5 – 5,2	52	3,9 [3,3-4,3]	43	3,8 [3,1-4,2]	NS
Bilirrubina (mg/dL)	0,05 – 1,2	52	1,3 [0,7-2]	43	1,2 [0,7-2]	NS
GOT (U/L)	5 – 37	48	62,5 [41,3-95]	36	65 [44,5-114,5]	NS
GPT (U/L)	5 – 41	48	47 [32-83]	36	61 [29,5-105]	NS
Actividad Protrombina (%)	70 – 100	52	82,8 [69,3-94,8]	44	76 [63,8-90,5]	NS
INR	0,9 – 1,2	52	1,1 [1-1,3]	44	1,2 [1-1,3]	NS
AFP (ng/mL)	< 11	50	8,2 [4-53,3]	33	15,5 [5-165,5]	NS
<b>Hematológicos:</b>						
Hemoglobina (g/dL)	12 – 17,5	48	12,9 [11,4-14,2]	36	12,1 [10-13,4]	0,001
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /μL)	150 – 350	48	144 [85-195,8]	36	126 [94,5-198,5]	NS
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /μL)	4,5 – 11	48	4,9 [4-6,6]	36	6,1 [3,9-8,1]	0,035
Neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> /μL)	1,8 – 7,7	48	2,8 [2,1-3,9]	36	3,2 [1,9-4,8]	NS
<b>Función renal:</b>						
Creatinina (mg/dL)	0,5 – 1,2	53	0,8 [0,7-0,9]	51	0,8 [0,6-1]	NS

AFP (alfa-fetoproteína) GOT (AST: aspartato aminotransferasa), GPT (ALT: alanino aminotransferasa), INR (ratio internacional normalizada), NS (no significativo)

**Tabla 32.** Resultado de los parámetros analíticos de los pacientes del estudio antes y tras la realización del primer procedimiento de quimioembolización transarterial.

## **2.2. Estadificación post DEB-TACE**

Se realizó una reestadificación de los pacientes tras el primer procedimiento de DEB-TACE. Se describe detalladamente por paciente en el Anexo IV.

### **a) Child-Pugh post DEB-TACE**

Los pacientes fueron reclasificados según el sistema Child-Pugh tras finalizar el primer tratamiento de DEB-TACE (Tabla 33).

Resultado general:

- **Child-Pugh estadio A** (cirrosis leve, enfermedad bien compensada): 32 pacientes (60,3%).
  - Con 5 puntos en 22 pacientes (41,5%).
  - Con 6 puntos en 10 pacientes (18,9%).
- **Child-Pugh estadio B** (cirrosis moderada con compromiso funcional): 10 pacientes (18,9%)
  - Con 7 puntos en 4 pacientes (7,5%).
  - Con 8 puntos en 4 pacientes (7,5%).
  - Con 9 puntos en 2 paciente (3,8%)
- **Child-Pugh estadio C** (cirrosis grave, enfermedad descompensada): con 10 puntos en 1 paciente (1,9%)

Resultados post DEB-TACE:

- De los 3 pacientes con estadio C inicial, uno se mantuvo tras DEB-TACE y en otro no se pudo determinar. El otro caso mejoró a estadio B.
- De los 9 pacientes con estadio B inicial, 5 pasaron a estadio A. El resto se mantuvo en B.
- De los 40 pacientes con estadio A inicial, 27 continuaron con estadio A, 4 pasaron a B y en el resto no pudo valorarse.

<b>Clasificación de los pacientes según el sistema Child-Pugh tras el primer DEB-TACE, por sexos y global</b>				
<b>Estadíos</b>	<b>Hombres (N=43)</b>	<b>Mujeres (N=10)</b>	<b>Total Post DEB-TACE (N=53)</b>	<b>Total Pre DEB-TACE (N=53)</b>
<b>Estadío A</b>	25 (58,2%)	7 (70%)	32 (60,3%)	40 (75,5%)
<b>Estadío B</b>	8 (18,6%)	2 (20%)	10 (18,9%)	9 (16,9%)
<b>Estadío C</b>	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (1,9%)	3 (5,7%)
<b>Datos no disponibles</b>	9 (20,9%)	1 (10%)	10 (18,9%)	1 (1,9%)

**Tabla 33.** Clasificación de los pacientes por sexo según el sistema Child-Pugh tras recibir el primer tratamiento de quimioembolización transarterial y la clasificación total pre DEB-TACE

#### **b) Okuda post DEB-TACE**

Los pacientes fueron reclasificados por el sistema Okuda tras finalizar el primer tratamiento de DEB-TACE (Tabla 34).

Resultado general:

- **Okuda I:**
  - Con 0 puntos en 31 pacientes (58,5%).
- **Okuda II:** total de 11 pacientes (26,4%)
  - Con 1 punto en 6 pacientes (11,3%).
  - Con 2 puntos en 5 pacientes (9,4%).
- **Okuda III:** con 3 puntos en 1 paciente (1,9%).

Resultados post DEB-TACE:

- Solo un paciente Okuda estadio I inicial pasó a estadio II tras DEB-TACE.
- Tres pacientes de estadio II pasaron a estadio I tras DEB-TACE
- De los 4 pacientes con estadio inicial III, dos pasaron a estadio II, uno se mantuvo y de otro no se obtuvieron datos tras DEB-TACE.

<b>Clasificación de los pacientes según el sistema Okuda tras el primer DEB-TACE, por sexos y global</b>				
<b>Estadíos</b>	<b>Hombres (N=43)</b>	<b>Mujeres (N=10)</b>	<b>Total Post DEB-TACE (N=53)</b>	<b>Total Pre DEB-TACE (N=53)</b>
<b>Estadío I</b>	24 (55,8%)	7 (70%)	31 (58,5%)	38 (71,7%)
<b>Estadío II</b>	9 (20,9%)	2 (20%)	11 (20,7%)	10 (18,9%)
<b>Estadío III</b>	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (1,9%)	4 (7,5%)
<b>Datos no disponibles</b>	9 (20,9%)	1 (10%)	10 (18,9%)	1 (1,9%)

**Tabla 34.** Clasificación de los pacientes por sexo según el sistema Okuda tras recibir el primer tratamiento de quimioembolización transarterial y la clasificación total pre DEB-TACE

c) **ECOG post DEB-TACE**

Los resultados obtenidos para la clasificación del sistema ECOG se recogen en la Tabla 35. La mayoría de los pacientes mantienen el estado funcional y además uno de los pacientes ha mejorado pasando de ECOG I a 0.

<b>Clasificación de los pacientes según el sistema ECOG tras el primer DEB-TACE, por sexos y global</b>				
	<b>Hombres (N=43)</b>	<b>Mujeres (N=10)</b>	<b>Total Post DEB-TACE (N=53)</b>	<b>Total Pre DEB-TACE (N=53)</b>
<b>ECOG 0</b>	42 (97,7%)	9 (90%)	51 (96,2%)	50 (94,3%)
<b>ECOG I</b>	1 (2,3%)	1 (10%)	2 (3,8%)	3 (5,7%)

**Tabla 35.** Clasificación de los pacientes por sexo según el sistema ECOG tras recibir el primer tratamiento de quimioembolización transarterial y la clasificación total pre DEB-TACE

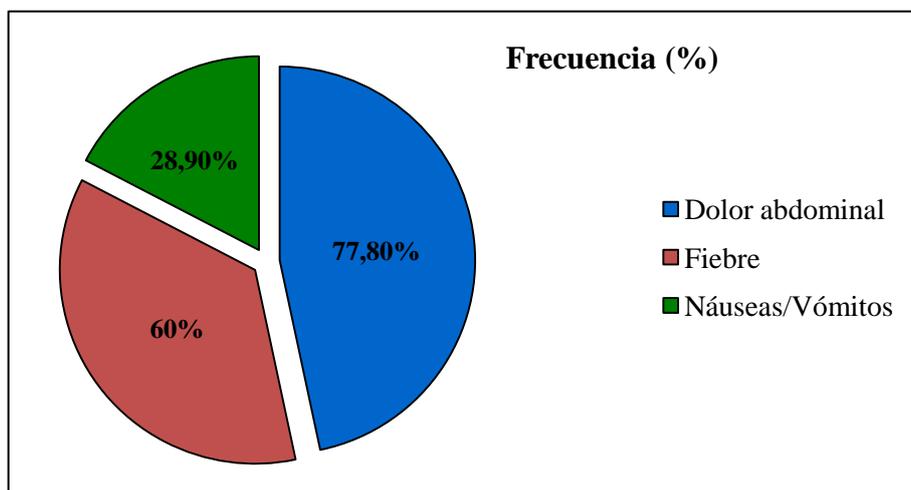
### 3. TOXICIDAD DEL PROCEDIMIENTO

Las reacciones adversas asociadas a la administración de la DEB-TACE fueron en su mayoría las correspondientes al denominado síndrome postquimioembolización (SPQ); además, en un paciente se produjo un rash cutáneo eritematoso en la zona del mesogastro e infraumbilical. No hubo ningún exitus relacionado con el procedimiento. Se describen detalladamente por paciente en el Anexo V.

#### 3.1. Síndrome postquimioembolización

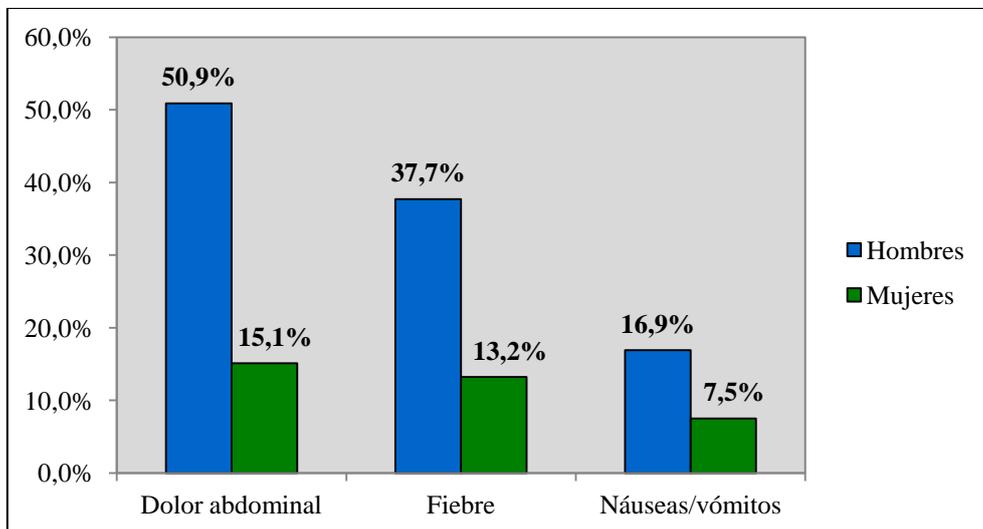
Apareció síndrome postquimioembolización en 45 procedimientos de DEB-TACE (55,6%) de los 81 realizados, siendo la media de 0,6 por procedimiento. Se produjo en 10 procedimientos de mujeres y 35 de hombres. No se produjo SPQ en 36 procedimientos (44,4%). En relación a los pacientes, se produjo SPQ en 37 (69,8%) de los 53 del estudio, 8 mujeres y 29 hombres.

Las reacciones adversas producidas tras la DEB-TACE, formando parte todas ellas del SPQ, fueron dolor abdominal, fiebre y náuseas/vómitos (Figura 7).



**Figura 7.** Frecuencia de aparición de síntomas del síndrome postquimioembolización tras los procedimientos de quimioembolización transarterial realizados durante el estudio.

El dolor abdominal fue el síntoma de SPQ más frecuente, seguido de la fiebre. La distribución de los síntomas asociados al SPQ, por procedimiento y distribuidos según el sexo, fue la siguiente (Figura 8):



**Figura 8.** Distribución por sexo de los síntomas del síndrome postquimioembolización, manifestados en los pacientes del estudio, referido al total de procedimientos.

Ningún paciente tuvo náuseas o vómitos sin presentar dolor abdominal. Ninguna mujer presentó dolor simultáneo con náuseas o vómitos.

Los síntomas de los 37 pacientes que manifestaron SPQ, en los 45 procedimientos, se muestran desglosados en la Tabla 36.

<b>Síntomas aparecidos durante el síndrome postquimioembolización tras los procedimientos de DEB-TACE, por sexos y global</b>			
<b>Síntomas</b>	<b>Hombres (N=66)</b>	<b>Mujeres (N=15)</b>	<b>Total (N=81)</b>
<b>Dolor aislado</b>	9 (13,6%)	3 (20%)	12 (14,8%)
<b>Fiebre aislada</b>	8 (12,1%)	2 (13,3%)	10 (12,3%)
<b>Náuseas aisladas</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Vómitos aislados</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Dolor y fiebre</b>	9 (13,6%)	1 (6,7%)	10 (12,3%)
<b>Dolor y náuseas/vómitos</b>	6 (9,1%)	0 (0%)	6 (7,4%)
<b>Fiebre y náuseas/vómitos</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Dolor, fiebre y náuseas/vómitos</b>	3 (4,5%)	4 (26,7%)	7 (8,6%)

SPQ (síndrome postquimioembolización)

**Tabla 36.** Síntomas aparecidos durante el SPQ tras los procedimientos de DEB-TACE según el sexo y en total

### **3.2. Otras reacciones**

#### **a) Rash**

Hubo un caso en el que se desarrolló un rash cutáneo, observándose abdomen eritematoso. El cuadro se resolvió a los 4 días. Tras realizar el algoritmo de causalidad de Karl-Lasagna, se obtuvo una relación *probable* del rash con el procedimiento, siendo los fármacos sospechosos del cuadro, la doxorubicina o el contraste no iónico.

#### **a) Anemia**

Se produjo una disminución significativa en el valor medio de hemoglobina, tras el primer procedimiento (Tabla 32).

**b) Aumento de los leucocitos**

Tras el primer procedimiento se produjo una elevación significativa del valor medio de leucocitos (Tabla 32), no llegando a aparecer leucocitosis, en ningún paciente, según los criterios CTCAE.

**c) Elevación de transaminasas hepáticas**

Los valores medios de enzimas hepáticas se incrementaron tras el procedimiento, sin que las diferencias fuesen estadísticamente significativas.

**c.1. GOT**

En nueve pacientes (16,9%) se produjo un aumento del grado respecto al inicial, debido a un aumento de los niveles de GOT tras el procedimiento de DEB-TACE.

**c.2. GPT**

En 11 pacientes (20,8%) se produjo un aumento del grado respecto al inicial, debido a un aumento de los niveles de GPT tras el procedimiento de DEB-TACE.

**3.3. Clasificación de las reacciones adversas según los criterios CTCAE**

**a) Dolor abdominal**

La clasificación del grado de dolor abdominal para los 35 procedimientos en los que se produjo como SPQ, fue la siguiente (Tabla 37):

<b>Clasificación del dolor abdominal presentado en los pacientes del estudio tras DEB-TACE según los criterios CTCAE</b>			
<b>Grados</b>	<b>Hombres (N=66)</b>	<b>Mujeres (N=15)</b>	<b>Total (N=81)</b>
<b>Grado 1</b>	20 (30,3%)	4 (26,7%)	24 (29,6%)
<b>Grado 2</b>	7 (10,6%)	2 (13,3%)	9 (11,1%)
<b>Grado 3</b>	0 (0%)	2 (13,3%)	2 (2,5%)

**Tabla 37.** Gravedad del dolor abdominal presentado por los pacientes tras DEB-TACE, según la escala CTCAE

### b) Fiebre

La clasificación del grado de fiebre para los 27 procedimientos en los que se produjo como SPQ, fue la siguiente (Tabla 38):

<b>Clasificación de la fiebre presentada en los pacientes del estudio tras DEB-TACE según los criterios CTCAE</b>			
<b>Grados</b>	<b>Hombres (N=66)</b>	<b>Mujeres (N=15)</b>	<b>Total (N=81)</b>
<b>Grado 1</b>	16 (24,2%)	6 (40%)	22 (27,2%)
<b>Grado 2</b>	4 (6,1%)	0 (0%)	4 (4,9%)

**Tabla 38.** Gravedad de la fiebre presentada en los pacientes tras DEB-TACE, según la escala CTCAE

### c) Náuseas

La clasificación del grado de náuseas para los 13 procedimientos en los que se produjo como SPQ, fue la siguiente (Tabla 39):

<b>Clasificación de las náuseas presentadas en los pacientes del estudio tras DEB-TACE según los criterios CTCAE</b>			
<b>Grados</b>	<b>Hombres (N=66)</b>	<b>Mujeres (N=15)</b>	<b>Total (N=81)</b>
<b>Grado 1</b>	1 (1,5%)	1 (6,7%)	2 (2,5%)
<b>Grado 2</b>	8 (12,1%)	3 (20%)	11 (13,6%)

**Tabla 39.** Gravedad de las náuseas presentadas en los pacientes tras DEB-TACE, según la escala CTCAE

#### **d) Vómitos**

Se produjeron vómitos como SPQ en 3 procedimientos (3,7%) de los 81, 2 en hombres (3%) y 1 en mujeres (6,7%), todos fueron de grado 1.

**e) Rash:** el rash producido en 1 paciente (1,9%) fue de grado 2

#### **f) Anemia**

La disminución de los niveles de hemoglobina tras el primer procedimiento en 10 pacientes produjo un aumento en el grado inicial, siendo:

- Grado 1: en 4 pacientes (7,5%)
- Grado 2: en 6 pacientes (11,3%)

Tras los procedimientos posteriores se obtuvo información de aparición de anemia grado 1, en un paciente que no la había presentado previamente (12 g/dL de hemoglobina tras el primer procedimiento, 10,2 g/dL tras el segundo).

#### **g) Elevación de GOT**

La elevación de los niveles de GOT tras el primer procedimiento en 9 pacientes produjo un aumento en el grado inicial, siendo:

- Grado 1: en 2 pacientes (3,8%)

- Grado 2: en 2 pacientes (3,8%)
- Grado 3: en 5 pacientes (9,4%)

#### **h) Elevación de GPT**

La elevación de los niveles de GPT tras el primer procedimiento en 11 pacientes produjo un aumento en el grado inicial, siendo:

- Grado 1: en 6 pacientes (11,3%)
- Grado 2: en 2 pacientes (3,8%)
- Grado 3: en 3 paciente (5,7%)

### **3.4. Medicación administrada para el tratamiento de reacciones adversas**

Durante el periodo de estudio se produjo SPQ en 45 procedimientos realizados a 37 pacientes. Como ya se ha indicado, el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal en un 77,8%, seguido de la fiebre en un 60% y de las náuseas/vómitos en un 28,9%.

#### **a) Dolor abdominal**

Se produjo dolor abdominal tras 35 procedimientos. Los fármacos administrados para la resolución del dolor abdominal fueron metamizol 2 g intravenoso (88,6%), paracetamol 1 g intravenoso (31,4%), petidina 50 mg intravenoso (22,9%), lorazepam 1 mg oral (8,6%) y morfina 0,33 mg subcutáneo (2,6%).

La administración de metamizol y paracetamol se realizó para el dolor grado 1 en la escala CTCAE; la administración de petidina, lorazepam y morfina para el grado 2 y en el dolor grado 3 se administró metamizol, morfina, paracetamol, petidina y lorazepam.

#### **b) Fiebre**

Se produjo fiebre tras 27 procedimientos. La media de temperatura alcanzada fue de 38 °C con una desviación típica de 0,7 °C.

Los fármacos administrados fueron paracetamol 1 g intravenoso (77,8%), metamizol 2 g intravenoso (3,7%), amoxicilina-clavulánico 2 g intravenoso (3,7%), ciprofloxacino 400 mg intravenoso (3,7%), dexametasona 4 mg intravenoso (3,7%) y metilprednisolona 40 mg intravenoso (3,7%).

En los pacientes con fiebre grado 1 se administró paracetamol en el 77,3% de los casos y en un caso se añadió metamizol, en el resto de pacientes con fiebre grado 1 no se administró nada excepto en un caso dexametasona. La administración de paracetamol se produjo en todos los casos excepto uno de fiebre grado 2, en el que se administró metilprednisolona y amoxicilina-clavulánico. En un caso de fiebre grado 2 se administraron paracetamol y ciprofloxacino.

#### **c) Náuseas**

Se produjeron náuseas tras 13 procedimientos. El único fármaco administrado fue metoclopramida (84,6%) que se administró en todos los casos de náuseas de grado 2, pero en ninguno de los casos de grado 1.

#### **d) Vómitos**

Se produjeron vómitos tras 3 procedimientos. El único fármaco administrado fue metoclopramida que se administró en todos los casos (100%).

#### **e) Rash**

Precisó la administración de corticoides (metilprednisolona 40 mg cada 24 horas intravenoso) y antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg cada 12 horas intravenoso).

El resto de reacciones observadas no precisaron la administración de medicación.

#### 4. RESPUESTA TUMORAL

A las 4 semanas de realizar cada procedimiento los pacientes fueron examinados para estudiar la respuesta tumoral a DEB-TACE. Se valoró la variación en el tamaño y la necrosis tumoral. La respuesta se describe detalladamente por paciente en el Anexo V.

Cinco pacientes no fueron valorables para la respuesta tumoral porque no se practicó el TC de control tras DEB-TACE. La situación de estos pacientes fue la siguiente:

- Un paciente se trasplantó a los 16 días de recibir DEB-TACE.
- A un paciente se le practicó resección hepática a los 38 días de DEB-TACE.
- Un paciente falleció a los 27 días.
- Dos pacientes no acudieron a la cita del TC de control, uno falleció a los 67 días y el otro a los 132 días de DEB-TACE.

##### 4.1. Tamaño tumoral tras DEB-TACE

La variación del tamaño tumoral se determinó con la medida del tamaño de la lesión diana antes del tratamiento de DEB-TACE y tras el último procedimiento.

El tamaño de las lesiones diana tras los procedimientos de DEB-TACE, valorables en 48 pacientes, fue de 3,5 cm de mediana con rango intercuartílico [2,2-5,3 cm]. La mediana del tamaño de la lesión post DEB-TACE según el sexo, fue de 3,5 cm con rango intercuartílico [2,2-5 cm] en los hombres y de 3,0 cm con rango intercuartílico [2,1-6,1 cm] en las mujeres. El tamaño de la lesión diana tras el procedimiento de DEB-TACE fue estadísticamente inferior al presentado inicialmente ( $p < 0,001$ ).

Se produjo **reducción del tamaño tumoral** en 37 pacientes (77,1%), 9 mujeres y 28 hombres. En general, los pacientes en los que la DEB-TACE produjo reducción del tamaño tumoral, tenían un tamaño inicial del nódulo diana de 4 cm de mediana, con un rango intercuartílico [3-6 cm]; se produjo una reducción hasta un tamaño final de 3 cm de mediana, con un rango intercuartílico [2,2-4,7 cm] ( $p < 0,001$ ).

Se produjo **aumento de tamaño** en 4 hombres (8,3%). Los pacientes tenían un tamaño inicial del nódulo diana de 4,6 cm de mediana, con un rango intercuartílico [1,8-9,1 cm]; se produjo un aumento hasta un tamaño final de 5,9 cm de mediana, con un rango intercuartílico [4,1-12,3 cm] ( $p = 0,046$ ).

**Se mantuvo el tamaño** con respecto al inicial en 7 pacientes (14,6%), de los cuales hubo 5 hombres y 2 mujeres. Los pacientes tenían un tamaño inicial del nódulo diana de 5 cm de mediana, con un rango intercuartílico [2,5-6 cm], el tamaño no varió tras el tratamiento.

#### 4.2. Necrosis del nódulo tumoral diana

El porcentaje de necrosis que se obtuvo tras el tratamiento del nódulo tumoral en los 48 pacientes del estudio donde se pudo determinar fue el reflejado en la Tabla 40. En 30 pacientes (62,5%) se alcanzó una necrosis del 100% al final del tratamiento con DEB-TACE.

Porcentaje de necrosis de la lesión diana tras DEB-TACE				
		Hombres (N=38)	Mujeres (N=10)	Todos (N=48)
<b>Mediana</b>		100%	100%	100%
<b>Mínimo</b>		60%	80%	60%
<b>Máximo</b>		100%	100%	100%
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	85%	100%	92,5%
	<b>75</b>	100%	100%	100%

**Tabla 40.** Necrosis tumoral obtenida tras los procedimientos de quimioembolización transarterial

### 4.3. Respuesta tumoral global según los criterios mRECIST- EASL

A las cuatro semanas de finalizar el tratamiento completo con DEB-TACE los pacientes fueron examinados para evaluar la respuesta. El resultado se expresó según los criterios mRECIST (Tabla 17 y 18) y EASL (Tabla 19).

La respuesta global a DEB-TACE se resume en las Tablas 41 y 42.

<b>Valoración de la respuesta tumoral global obtenida según criterios mRECIST</b>			
	<b>Hombre (N=38)</b>	<b>Mujer (N=10)</b>	<b>Total (N=48)</b>
<b>RC</b>	22 (57,9%)	8 (80%)	30 (62,5%)
<b>RP</b>	10 (26,3%)	2 (20%)	12 (25%)
<b>EP</b>	6 (15,8%)	0 (0%)	6 (12,5%)
<b>EE</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EP (enfermedad progresiva),  
EE (enfermedad estable)

**Tabla 41.** Respuesta tumoral global de los pacientes tras finalizar el tratamiento de quimioembolización transarterial hepática según los criterios mRECIST

<b>Valoración de la respuesta tumoral obtenida según criterios EASL</b>			
	<b>Hombre (N=38)</b>	<b>Mujer (N=10)</b>	<b>Total (N=48)</b>
<b>RC</b>	22 (57,9%)	8 (80%)	30 (62,5%)
<b>RP</b>	10 (26,3%)	2 (20%)	12 (25%)
<b>EP</b>	6 (15,8%)	0 (0%)	6 (12,5%)
<b>EE</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>RO</b>	32 (84,2%)	10 (100%)	42 (87,5%)

RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EP (enfermedad progresiva),  
EE (enfermedad estable), RO (respuesta objetiva)

**Tabla 42.** Respuesta tumoral de los pacientes tras finalizar el tratamiento de quimioembolización transarterial hepática según los criterios EASL

La RO alcanzada según los criterios mRECIST-EASL fue del 87,5%, siendo la RC del 62,5% y la RP del 25%.

Las respuestas obtenidas en el nódulo embolizado, tras cada DEB-TACE según los criterios mRECIST-EASL, se muestran en la Tabla 43.

<b>Valoración de la respuesta tumoral del nódulo embolizado tras cada DEB-TACE</b>					
	<b>1ª DEB-TACE (N=53)</b>	<b>2ª DEB-TACE (N=23)</b>	<b>3ª DEB-TACE (N=3)</b>	<b>4ª DEB-TACE (N=1)</b>	<b>5ª DEB-TACE (N=1)</b>
<b>RC</b>	24 (45,3%)	12 (22,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>RP</b>	15 (28,3%)	7 (13,2%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>EE</b>	2 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>EP</b>	3 (5,7%)	4 (17,4%)	2 (66,7%)	1 (100%)	1 (100%)
<b>RO</b>	39 (73,6%)	19 (82,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>No disponible</b>	9 (16,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EP (enfermedad progresiva),

EE (enfermedad estable), RO (respuesta objetiva)

**Tabla 43.** Respuestas en el nódulo embolizado a los distintos tratamientos con DEB-TACE durante el periodo de estudio

En cuatro pacientes que recibieron 2 tratamientos de DEB-TACE sobre la lesión diana no se disponía de la respuesta tumoral tras el primero. En cinco pacientes que recibieron un solo DEB-TACE, no se pudo determinar la respuesta tumoral.

Seis pacientes que alcanzaron RC en la lesión diana tras el primer tratamiento recibieron posteriores DEB-TACE:

- Un caso por evidencia de revascularización de la lesión tratada. Alcanzando nueva RC.
- Cinco casos para tratar otras lesiones distintas a la diana inicial. Alcanzando finalmente RC en un caso, RP en dos casos y EP en otros dos casos.

Diez pacientes que mostraron RP tras el primer tratamiento recibieron posteriores DEB-TACE, alcanzando RC final en cinco casos, EP en un caso y se mantuvo en el resto. Dos pacientes que mantuvieron EE tras el primer procedimiento, alcanzaron finalmente RC y RP tras el segundo. Un paciente con EP tras el primer DEB-TACE, evolucionó a RP tras el segundo.

Dos de los tres pacientes que recibieron más de dos DEB-TACE, progresaron finalmente, mientras que el otro obtuvo RP.

#### **4.4. Estado de los pacientes al final del estudio**

El seguimiento se realizó desde el primer procedimiento de DEB-TACE hasta fallecimiento del paciente, finalización del estudio o último contacto. El seguimiento de los pacientes tuvo una media de 17,1 meses, desviación típica de 8,6 meses, mínimo 1 mes y máximo 38 meses.

Una vez finalizado el periodo de seguimiento se analizó la situación de cada paciente. El resultado general se muestra en la Tabla 44.

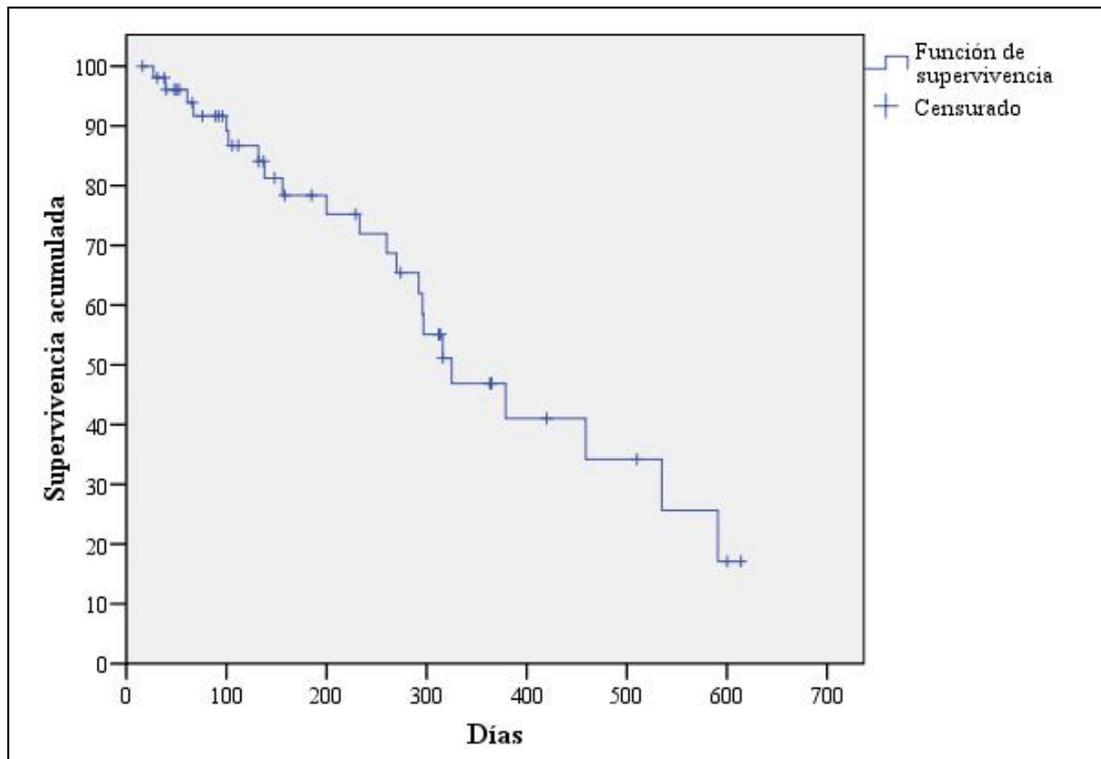
<b>Estado de los pacientes al final del estudio</b>			
	<b>Vivos</b>	<b>Exitus</b>	<b>Total (N=53)</b>
<b>Trasplante hepático</b>	13 (24,5%)	6 (11,3%)	19 (35,8%)
<b>Resección sin progresión posterior</b>	6 (11,3%)	1 (1,9%)	7 (13,2%)
<b>Progresión tumoral sin tratamiento quirúrgico</b>	5 (9,4%)	6 (11,3%)	11 (20,8%)
<b>Sin información</b>	5 (9,4%)	11 (20,8%)	16 (30,2%)
<b>Total</b>	29 (54,7%)	24 (45,3%)	53 (100%)

**Tabla 44.** Estado de los pacientes al finalizar el estudio

## 5. SUPERVIVENCIA

### 5.1. Supervivencia libre de progresión

La Figura 9 muestra el resultado del análisis de la supervivencia libre de progresión en días de la población de estudio, mediante el método de Kaplan-Meier.



**Figura 9.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio

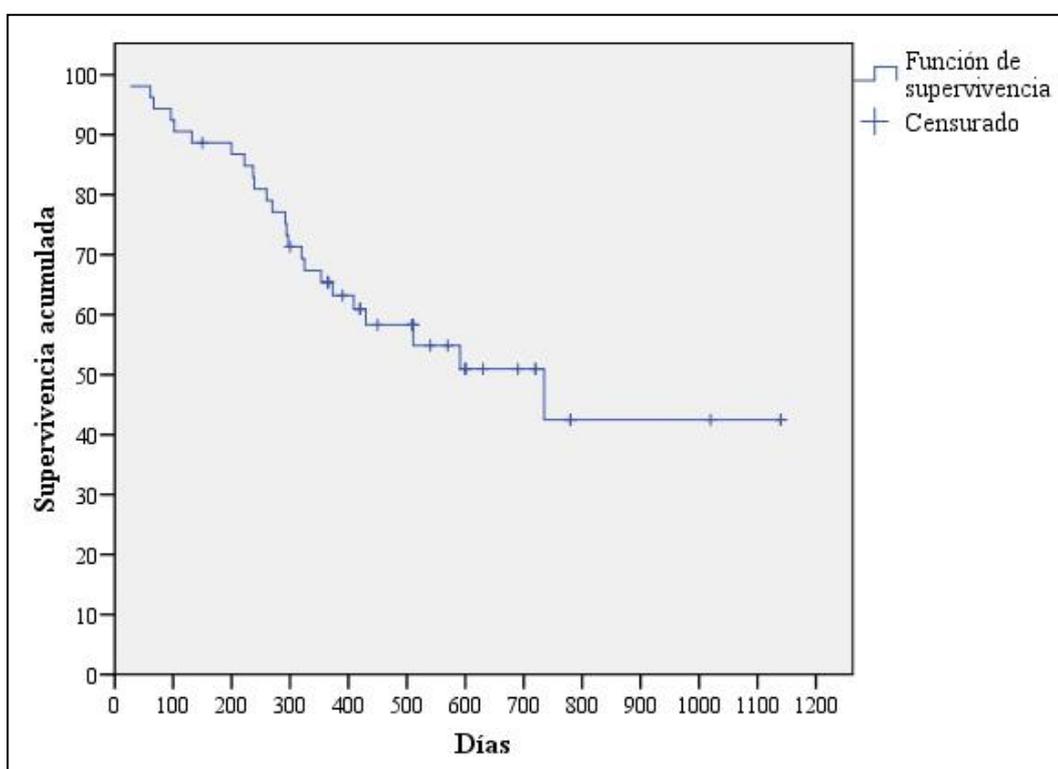
La mediana de la supervivencia libre de progresión tras recibir el primer tratamiento de DEB-TACE fue de 325 días (IC al 95%: 220,5-429,5 días). La media de la supervivencia libre de progresión fue de 363 días (IC al 95%: 297,1-430,6 días).

La supervivencia libre de progresión al año de iniciar el tratamiento fue del 46,9%.

## 5.2. Supervivencia global

Durante el periodo de estudio se tuvo constancia de la muerte de 24 pacientes; el resto de datos fueron censurados a fecha de finalización del estudio o fecha de último contacto

La Figura 10 muestra el resultado del análisis de la supervivencia global en días de la población de estudio, mediante el método de Kaplan-Meier.



**Figura 10.** Supervivencia global de los pacientes del estudio

La mediana de supervivencia global tras recibir el primer tratamiento de DEB-TACE fue de 735 días (IC al 95%: 351,9- 1118,1 días). La media de supervivencia global fue de 689 días (IC al 95%: 557,2- 821,6 días).

La supervivencia global de los pacientes a los 1, 2 y 3 años de iniciar el tratamiento con DEB-TACE fue del 65,4%, 50,9% y 42,5%, respectivamente.

## **6. RESPUESTA TUMORAL SEGÚN DIFERENTES VARIABLES**

Se estudió la relación entre distintos factores de los pacientes del estudio, con el resultado de la respuesta tumoral global obtenida con la técnica de DEB-TACE según los criterios mRECIST-EASL. Se comparó la respuesta obtenida realizando una agrupación entre los pacientes con RC frente a los que no obtuvieron RC. Se consideraron las siguientes relaciones posibles:

### **6.1. Edad y respuesta tumoral global obtenida**

La mediana de edad de los pacientes con RC fue de 63,5 años, rango intercuartílico [56,7-71] y de 73 años en los pacientes que no obtuvieron RC, rango intercuartílico [70-76,3], ( $p = 0,047$ ).

### **6.2. Sexo y respuesta tumoral obtenida**

Los pacientes con RC, 22 fueron hombres (73,3%) y 8 mujeres (26,7%). Los pacientes que no obtuvieron RC 16 fueron hombres (88,9%) y 2 mujeres (11,1%), ( $p = 0,199$ ).

### **6.3. Tamaño inicial de las lesiones y respuesta tumoral obtenida**

La mediana del tamaño de las lesiones de los pacientes con RC fue de 4 cm, rango intercuartílico [2,9-6] y de 5 cm en los pacientes que no obtuvieron RC, rango intercuartílico [2,9-8], ( $p = 0,170$ ).

### **6.4. Número de lesiones iniciales y respuesta tumoral obtenida**

Los pacientes con RC presentaron una mediana de 1 lesión, rango intercuartílico [1-2] y de 2 lesiones en los pacientes que no obtuvieron RC, rango intercuartílico [1-3,5], ( $p = 0,035$ ).

### **6.5. Nivel de alfa-fetoproteína inicial y respuesta tumoral obtenida**

Se comparó la respuesta obtenida según el nivel de AFP sérica inicial realizando una agrupación entre los pacientes con RC y los que no obtuvieron RC. La mediana de AFP sérica en los pacientes con RC fue de 5,9 ng/mL, el rango intercuartílico [4-32,2], el valor mínimo de AFP en este grupo fue de 0,1 ng/mL y el máximo de 2.026 ng/mL. En los pacientes que no obtuvieron RC la mediana de AFP fue de 9,6 ng/mL, el rango intercuartílico [5,3-278,9], el valor mínimo de AFP en este grupo fue de 1 ng/mL y el máximo de 82.558 ng/mL, ( $p = 0,291$ ).

### **6.6. Nivel de albúmina sérica inicial y respuesta tumoral obtenida**

La mediana de albúmina sérica en los pacientes con RC fue de 4 g/dL, rango intercuartílico [3,6-4,4] y de 3,6 g/dL en los pacientes que no obtuvieron RC, rango intercuartílico [3,3-4], ( $p = 0,033$ ).

### **6.7. Nivel de bilirrubina sérica inicial y respuesta tumoral obtenida**

La mediana de bilirrubina sérica en los pacientes con RC fue de 1 mg/dL, rango intercuartílico [0,5-1,6] y de 1,4 mg/dL en los pacientes que no obtuvieron RC, rango intercuartílico [0,9-2,4], ( $p = 0,069$ ).

### **6.8. Indicación de DEB-TACE y respuesta tumoral obtenida**

Al analizar la respuesta obtenida en función de la indicación del tratamiento se observó que un 51,9% de los pacientes tratados con intención paliativa obtuvieron RC (14 de 27 pacientes), frente a un 76,2% de los pacientes a la espera de trasplante hepático (16 de 21 pacientes). La diferencia en la respuesta tumoral según la indicación del tratamiento no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,084$ ).

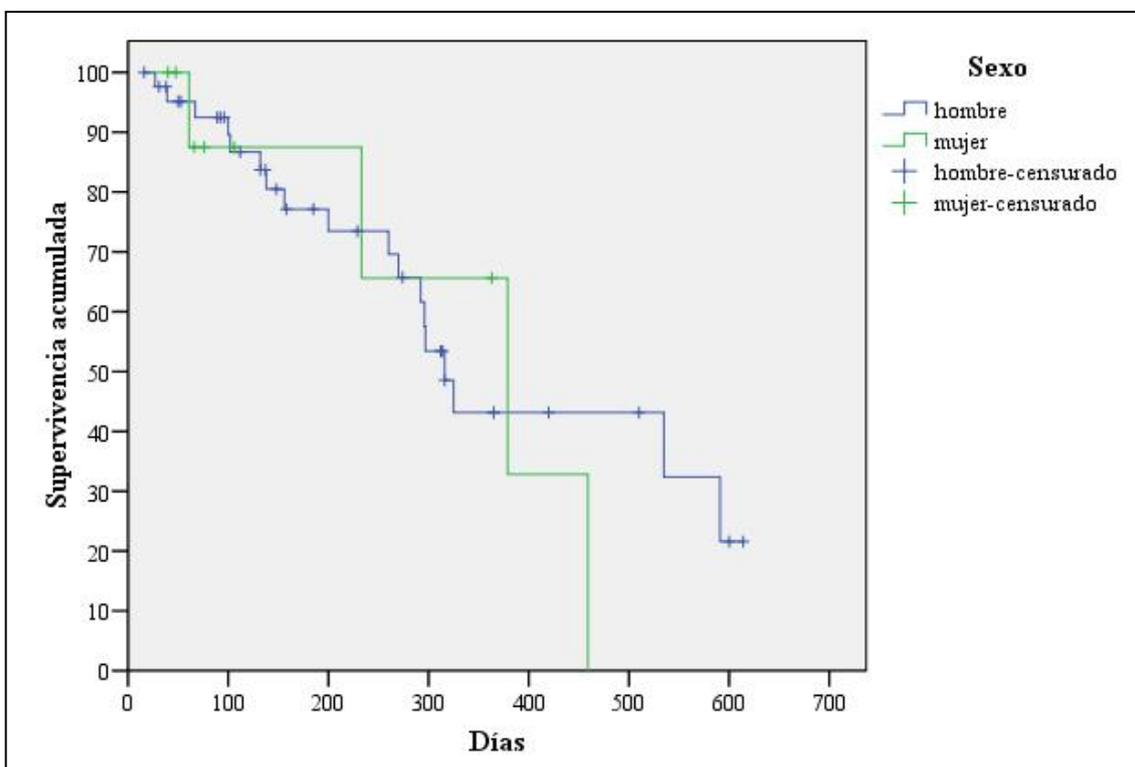
## 7. SUPERVIVENCIA SEGÚN DIFERENTES VARIABLES

### 7.1. Análisis de la supervivencia libre de progresión

La supervivencia libre de progresión se midió en días transcurridos desde el primer tratamiento de DEB-TACE hasta evidencia de progresión tumoral o muerte por cualquier causa.

#### 7.1.1. Supervivencia libre de progresión por sexos

Se comparó la supervivencia libre de progresión según el sexo, Figura 11.



**Figura 11.** Supervivencia libre de progresión según de los pacientes del estudio el sexo

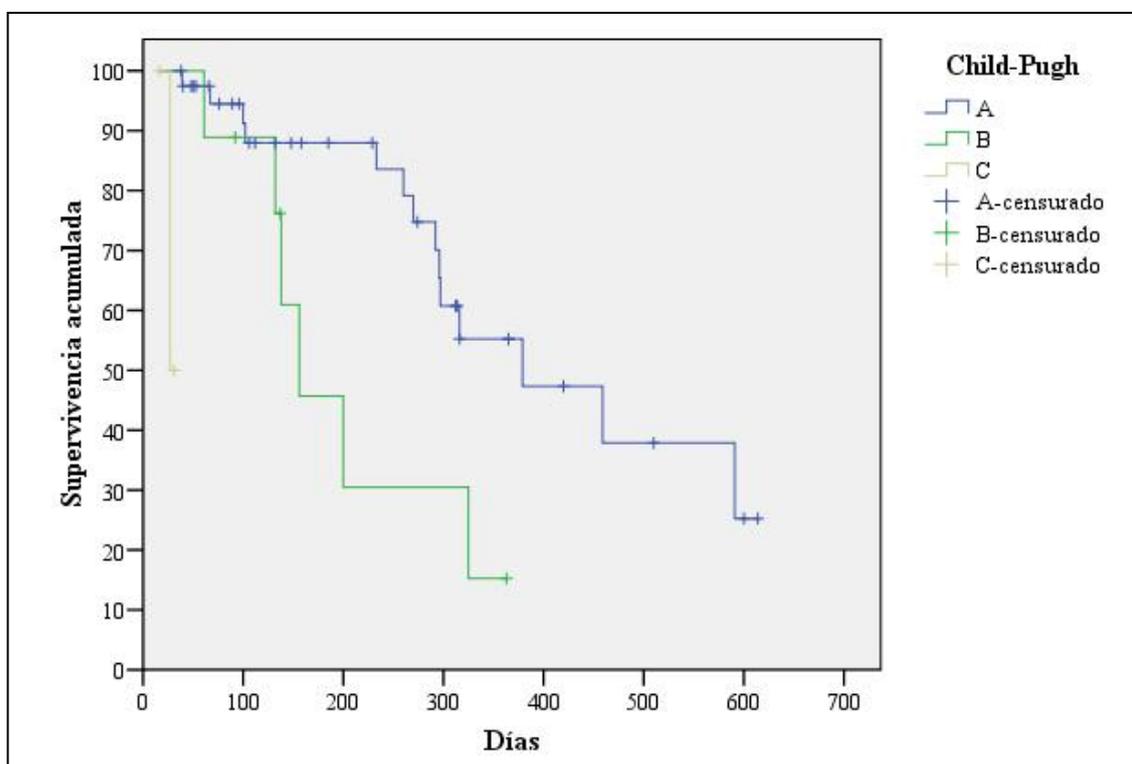
La mediana de la supervivencia libre de progresión tras recibir el primer tratamiento de DEB-TACE fue de 316 días para los hombres (IC del 95%: 277,2-354,8 días) y de 379 días para las mujeres (IC del 95%: 157,1-600,9 días) ( $p = 0,714$ ).

La media de supervivencia libre de progresión fue de 373 días en los hombres (IC del 95%: 298,6-449,1 días) y 333 días en las mujeres (IC del 95%: 211,4-455,7 días).

El 43,2% de los hombres y el 65,6% de las mujeres estaban vivos y libres de progresión al año del inicio del tratamiento.

### 7.1.2. Supervivencia libre de progresión según estadio Child-Pugh

Se comparó la supervivencia libre de progresión según el estadio inicial Child-Pugh, Figura 12.



**Figura 12.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el estadio inicial Child-Pugh

La mediana de supervivencia libre de progresión en función del estadio inicial Child-Pugh fue de 379 días (IC del 95%: 191,3-566,7 días) para el estadio A, de 156 días (IC del 95%: 80,6-231,4 días) para el estadio B y de 27 días para el estadio C. Se

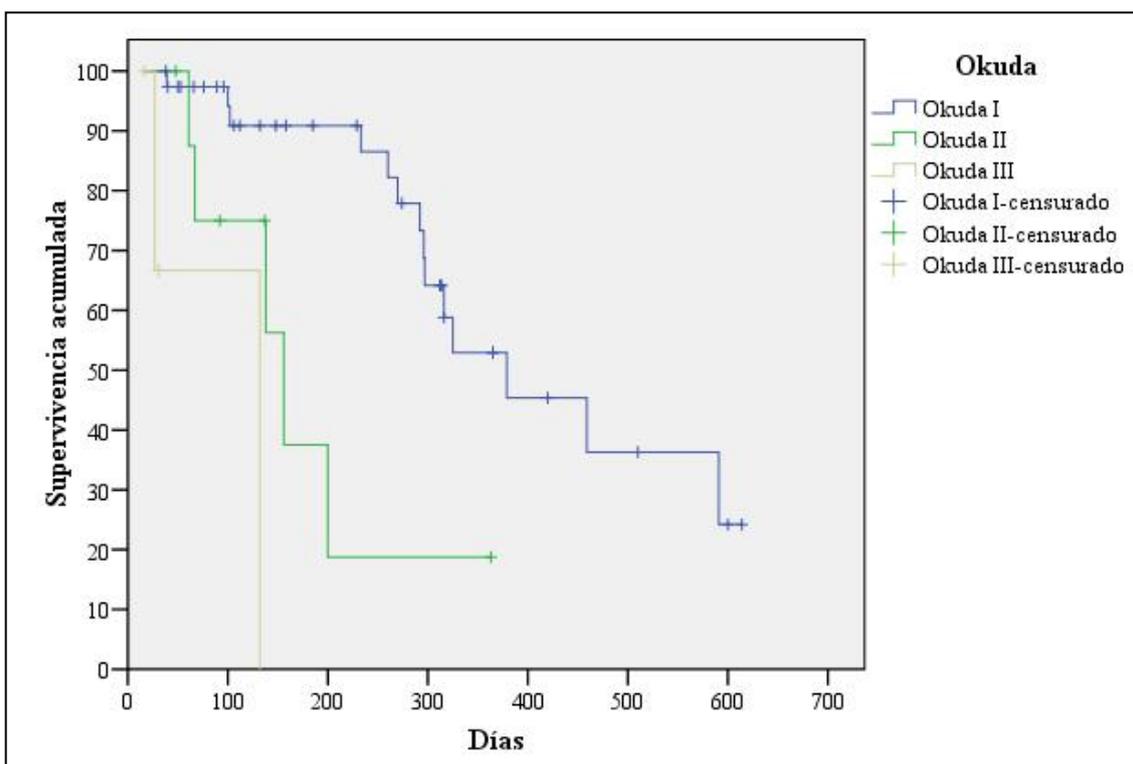
encontraron diferencias significativas entre los estadios A y B ( $p = 0,023$ ), A y C ( $p < 0,001$ ), B y C ( $p = 0,034$ ).

La media de la supervivencia libre de progresión fue de 404 días (IC del 95%: 328,8-481,0 días) para el estadio A, de 203 días (IC del 95%: 130,5-276,8 días) para el estadio B y de 29 días para el estadio C (IC del 95%: 26,2-31,8 días).

El 55,2% de los pacientes del estadio A y ninguno de los pacientes de los estadios B y C, estaban vivos y libres de progresión al año de iniciar el tratamiento.

### 7.1.3. Supervivencia libre de progresión según estadio Okuda

Se comparó la supervivencia libre de progresión según el estadio inicial Okuda, Figura 13.



**Figura 13.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el estadio inicial Okuda

La mediana de supervivencia libre de progresión en función del estadio inicial Okuda fue de 379 días (IC del 95%: 233,8-524,2 días) para el estadio I, de 156 días (IC del 95%: 117,9-194,1 días) para el estadio II y de 132 días para el estadio III. Se encontraron diferencias significativas entre el estadio I con los estadios II ( $p = 0,006$ ) y III ( $p < 0,001$ ). No así entre el II y el III ( $p = 0,065$ ).

La media de la supervivencia libre de progresión fue de 462 días (IC del 95%: 372,6-552,1 días) para el estadio I, de 207 días (IC del 95%: 133,6-281,6 días) para el estadio II y de 97 días para el estadio III (IC del 95%: 17,8-176,2 días).

El 52,9% de los pacientes del estadio I, ninguno de los pacientes de los estadios II y III, estaban vivos y libres de progresión al año de iniciar el tratamiento.

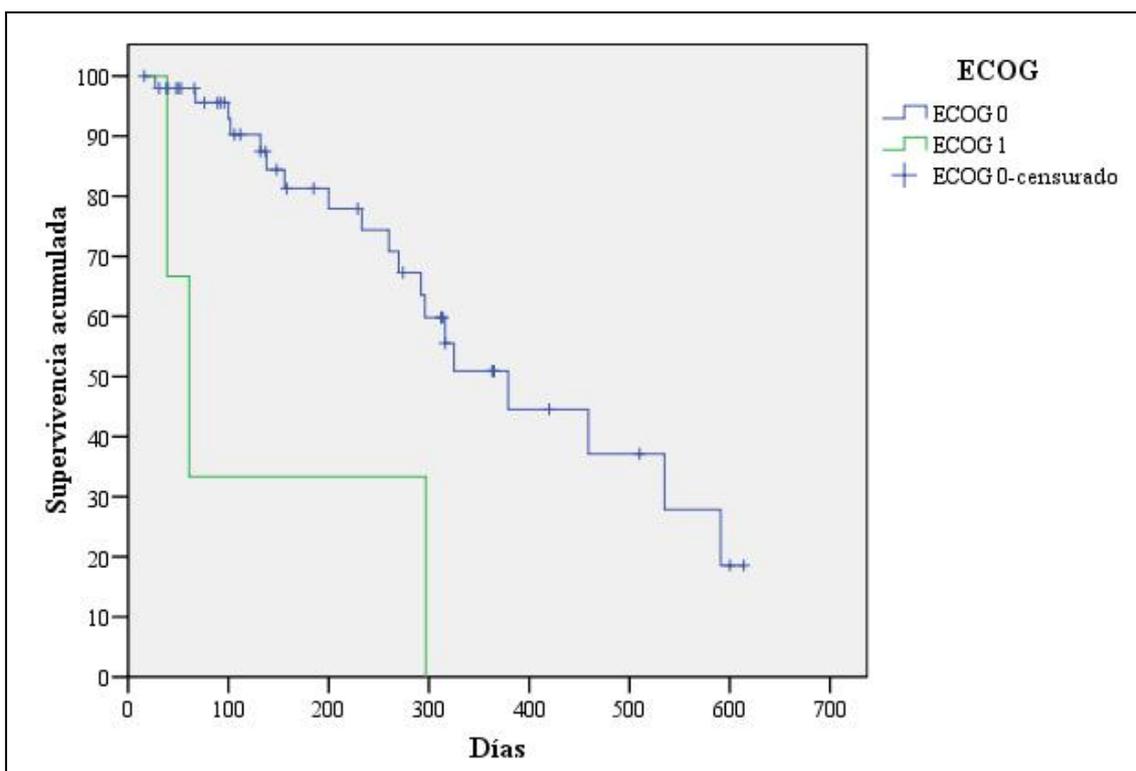
#### **7.1.4. Supervivencia libre de progresión según el estadio ECOG**

Se comparó la supervivencia libre de progresión según el estadio inicial ECOG, Figura 14.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 379 días para el estadio ECOG 0 (IC 95%: 263,6-494,4 días) y de 61 días para el estadio ECOG 1 (IC 95%: 25,8-96,2 días) ( $p = 0,004$ ).

La media de supervivencia en el estadio ECOG 0 fue de 381 días (IC al 95%: 312,4-450,1 días) y en el estadio ECOG 1 fue de 132,2 días (IC al 95%: 0-294,2 días).

El 50,9% de los pacientes con ECOG 0 y ninguno del estadio ECOG 1, estaban vivos y libres de progresión al año de iniciar el tratamiento.



**Figura 14.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según estado inicial ECOG

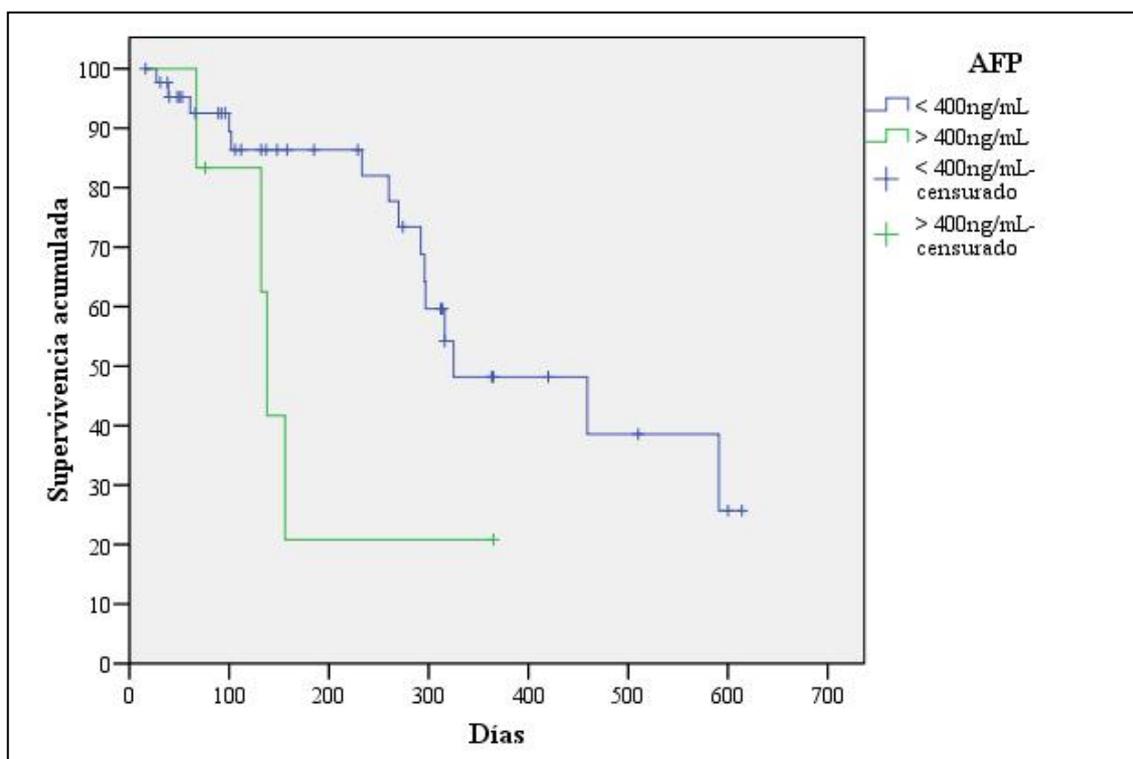
#### 7.1.5. Supervivencia libre de progresión según el nivel de AFP

La Figura 15 muestra la supervivencia libre de progresión de los pacientes en función del nivel basal de AFP, clasificados en 2 grupos A y B según el valor de ésta. El grupo A incluye los pacientes con niveles basales de AFP inferiores a 400 ng/mL y el grupo B los pacientes con niveles basales de AFP superiores a 400 ng/mL.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 325 días para el grupo A (IC 95%: 161,7-488,3 días) y de 138 días para el grupo B (IC 95%: 125,5-150,5 días) ( $p = 0,051$ ).

La media de supervivencia en el grupo A fue de 387 días (IC al 95%: 321,3-474,0 días) y en el grupo B fue de 175 días (IC al 95%: 87,7-264,2 días).

El 48,2% de los pacientes del grupo A y el 20,8% del grupo B, estaban vivos y libres de progresión al año de iniciar el tratamiento.



AFP (alfa-fetoproteína)

**Figura 15.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el nivel basal de AFP

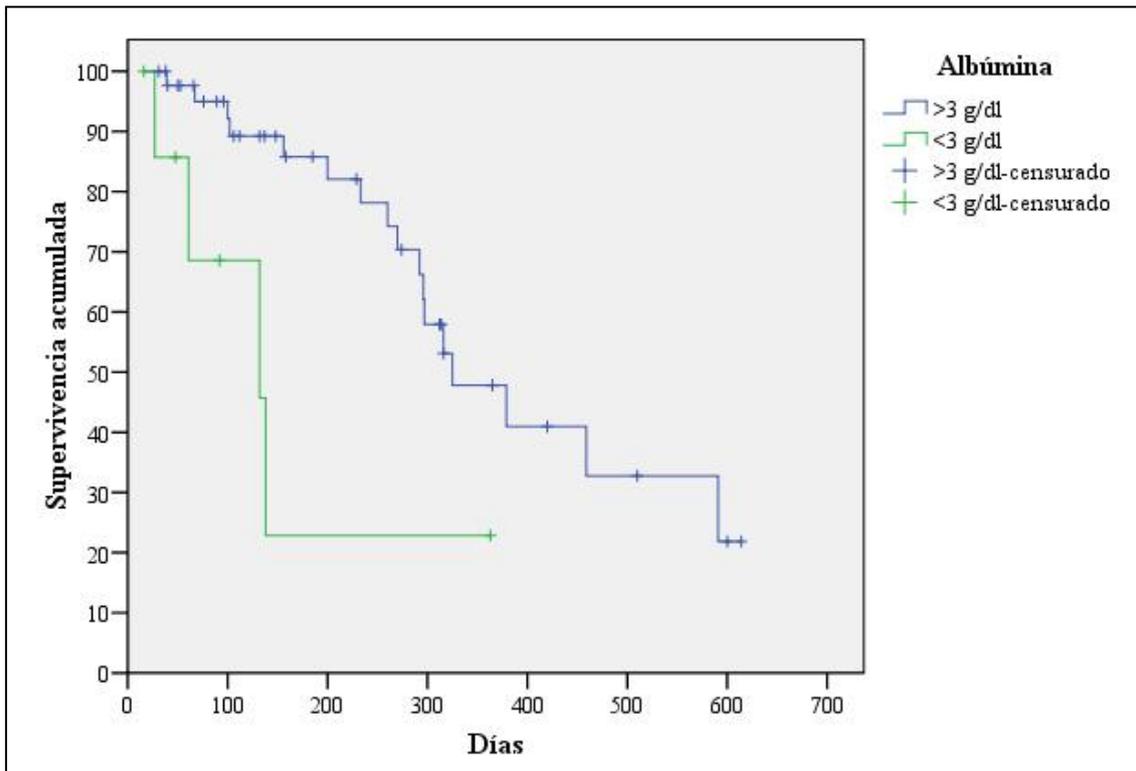
#### 7.1.6. Supervivencia libre de progresión según el nivel de albúmina

La Figura 16 muestra la supervivencia libre de progresión de los pacientes en función del nivel basal de albúmina, clasificados en 2 grupos, A y B, según el valor de ésta. El grupo A incluye los pacientes con niveles basales de albúmina superiores a 3 g/dL y el grupo B los pacientes con niveles basales de albúmina inferiores a 3 g/dL.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 325 días para el grupo A (IC 95%: 227,9-422,1 días) y de 132 días para el grupo B (IC 95%: 57,9-206,0 días) ( $p = 0,019$ ).

La media de supervivencia en el grupo A fue de 382 días (IC al 95%: 310,7-454,2 días) y en el grupo B fue de 159 días (IC al 95%: 56,1-261,9 días).

El 47,8% de los pacientes del grupo A y ninguno del grupo B, estaban vivos y libres de progresión al año de iniciar el tratamiento.



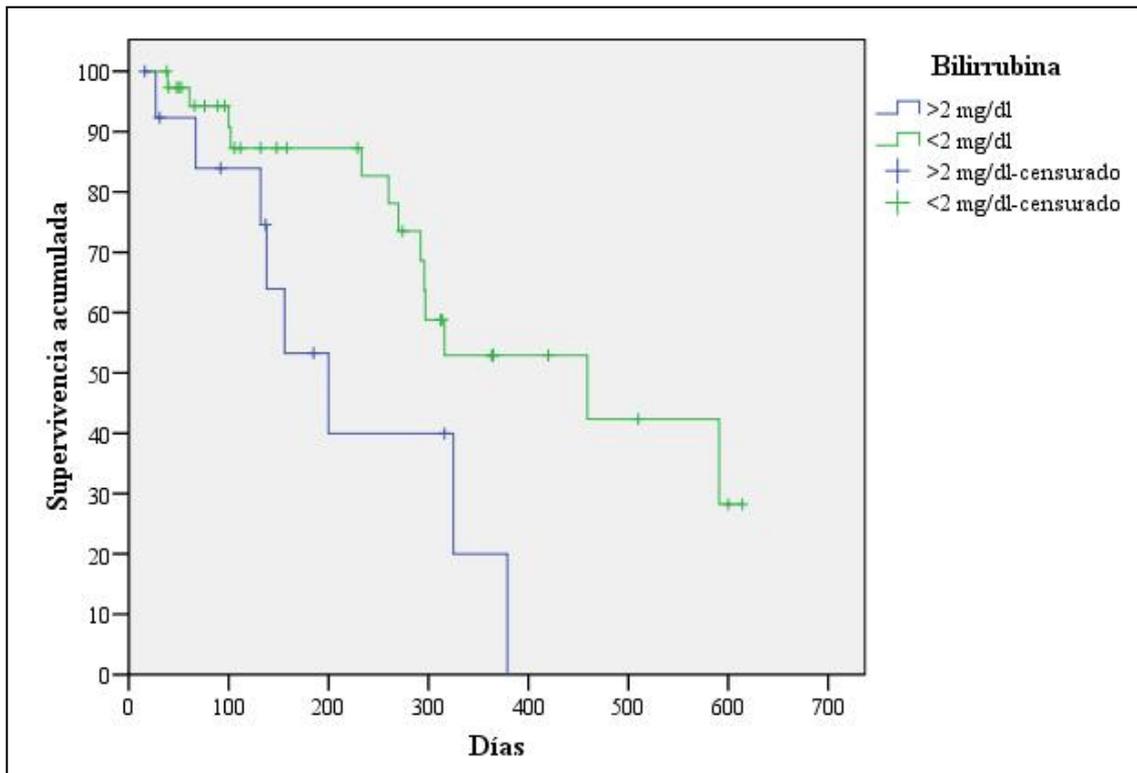
**Figura 16.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el nivel basal de albúmina

### 7.1.7. Supervivencia libre de progresión según el nivel de bilirrubina

La Figura 17 muestra la supervivencia libre de progresión de los pacientes en función del nivel basal de bilirrubina, clasificados en 2 grupos A y B según el valor de ésta. El grupo A incluye los pacientes con niveles basales de bilirrubina superiores a 2 mg/dL y el grupo B los pacientes con niveles basales inferiores a 2 mg/dL.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 200 días para el grupo A (IC 95%: 116,5-283,5 días) y de 459 días para el grupo B (IC 95%: 210,6-707,1 días) ( $p = 0,021$ ).

La media de supervivencia en el grupo A fue de 218 días (IC al 95%: 139,9-297,4 días) y en el grupo B fue de 412 días (IC al 95%: 332,9-491,4 días).



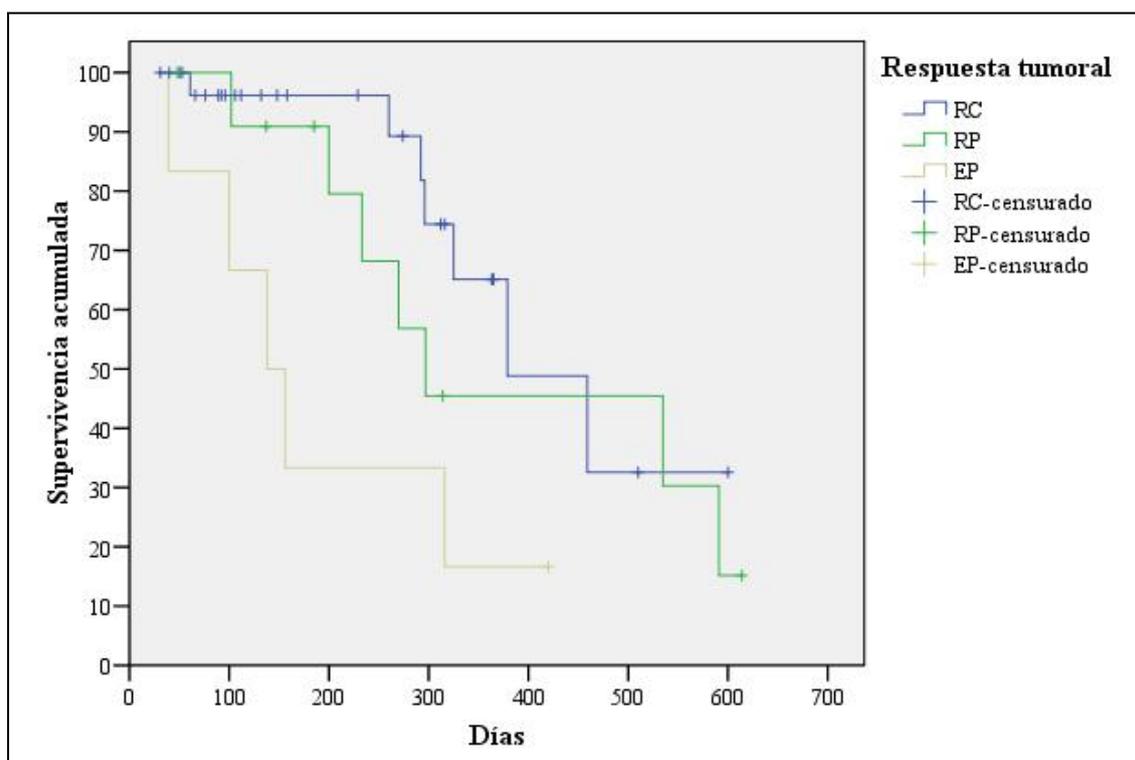
**Figura 17.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según el nivel basal de bilirrubina

El 20% de los pacientes del grupo A y el 52,9% del grupo B, estaban vivos y libres de progresión al año de iniciar el tratamiento.

#### 7.1.8. Supervivencia libre de progresión según la respuesta tumoral

Se comparó la supervivencia libre de progresión según la respuesta tumoral obtenida, Figura 18.

La mediana de supervivencia libre de progresión para los pacientes con RC fue de 379 días (IC 95%: 239,8-518,2 días), para los pacientes con RP fue de 297 días (IC 95%: 0-623,1 días) y para los pacientes con EP fue de 138 días (IC 95%: 70,8-205,2 días). Se encontraron diferencias significativas entre la supervivencia libre de progresión de los pacientes con RC frente a EP ( $p = 0,009$ ). No hubo diferencias entre los pacientes con RC frente a RP ( $p = 0,393$ ), y RP frente a EP ( $p = 0,124$ ).



RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EP (enfermedad progresiva)

**Figura 18.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según la respuesta tumoral al tratamiento de DEB-TACE

La media de supervivencia libre de progresión para los pacientes con RC fue de 425 días (IC 95%: 339,9-511,8 días), para los pacientes con RP fue de 386 días (IC 95%: 267,4-505,7 días) y para los pacientes con EP fue de 194 días (IC 95%: 89,8-299,9 días).

El 65,1% de los pacientes con RC, el 45,5% de los pacientes con RP y el 16,7% de los pacientes con EP, estaban vivos y libres de progresión al año de iniciar el tratamiento.

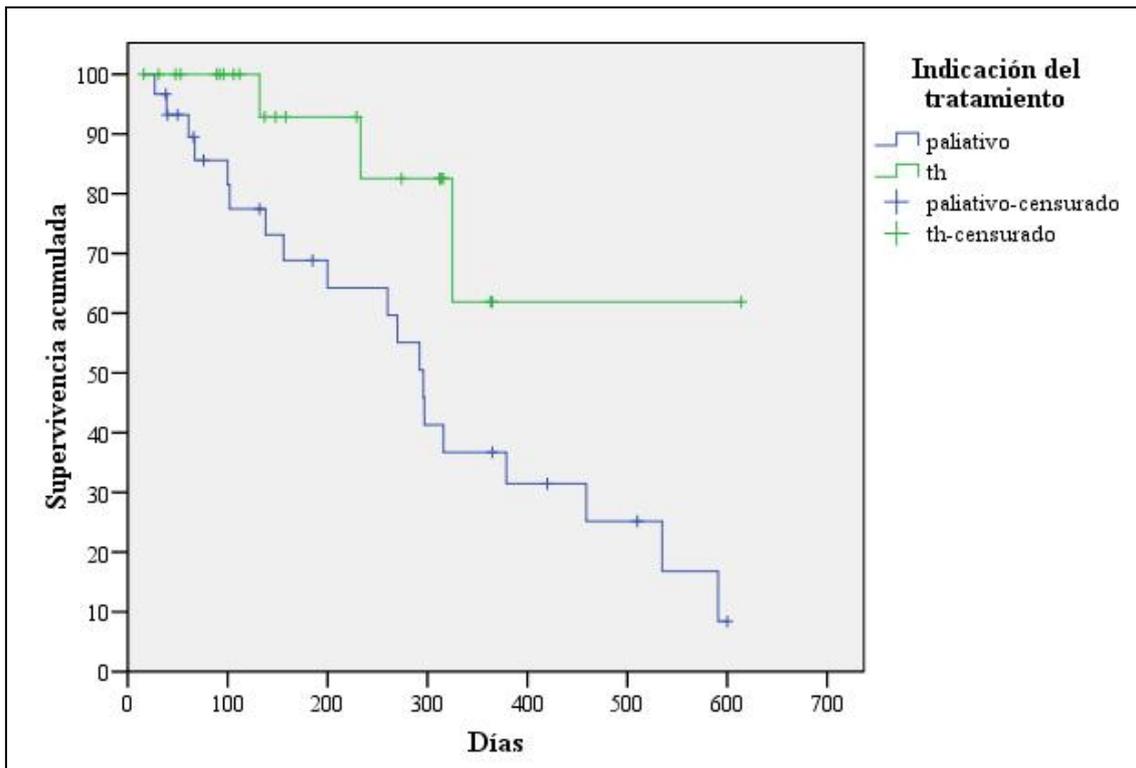
#### **7.1.9. Supervivencia libre de progresión según la indicación del tratamiento**

Se comparó la supervivencia libre de progresión según la indicación del tratamiento con DEB-TACE, Figura 19.

La mediana de supervivencia libre de progresión para los pacientes tratados con intención paliativa fue de 296 días (IC 95%: 256,0-335,9 días). No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión para los pacientes a la espera de trasplante ( $p = 0,022$ ).

La media de supervivencia libre de progresión fue de 310 días para los pacientes tratados con intención paliativa (IC 95%: 233,7-386,8 días) y de 480 días para los pacientes a la espera de trasplante (IC 95%: 353,0-608,2 días).

El 36,7% de los pacientes tratados con intención paliativa y el 61,9% de los pacientes a la espera de trasplante estaban vivos y libres de progresión al año de iniciar el tratamiento.



TH (trasplante hepático)

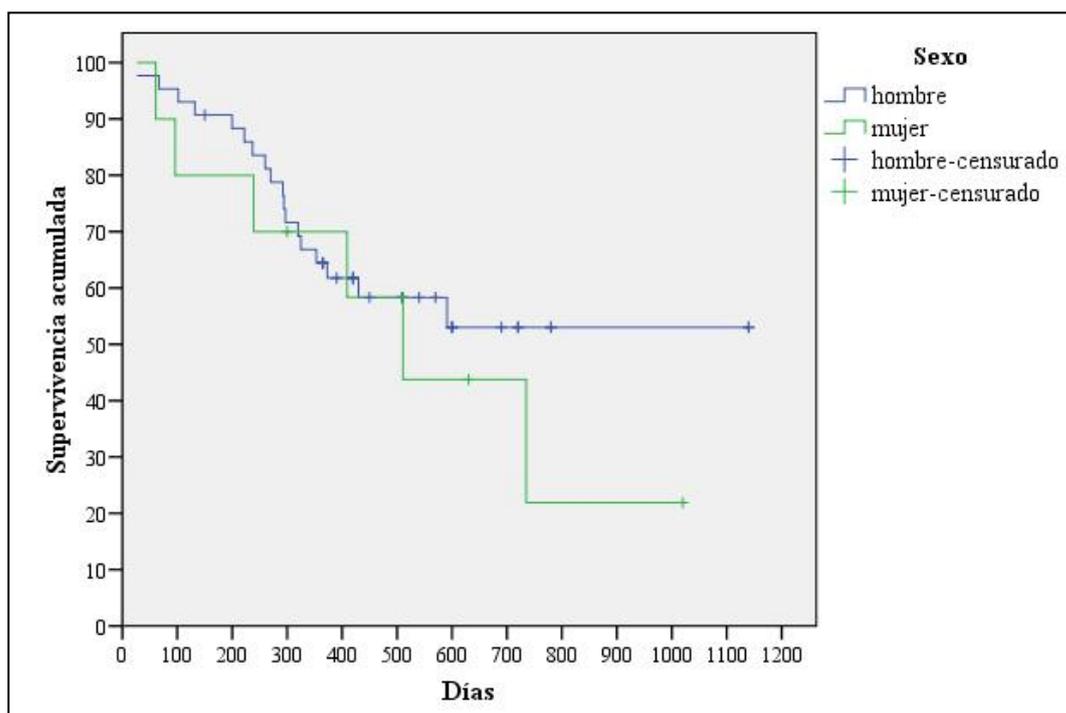
**Figura 19.** Supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio según la indicación del tratamiento de DEB-TACE

## 7.2. Supervivencia global

La supervivencia global se midió en días transcurridos desde el primer tratamiento de DEB-TACE hasta muerte por cualquier causa o último contacto.

### 7.2.1. Supervivencia global por sexos

La supervivencia global de los pacientes del estudio en función del sexo se muestra en la Figura 20.



**Figura 20.** Supervivencia global de los pacientes del estudio según el sexo.

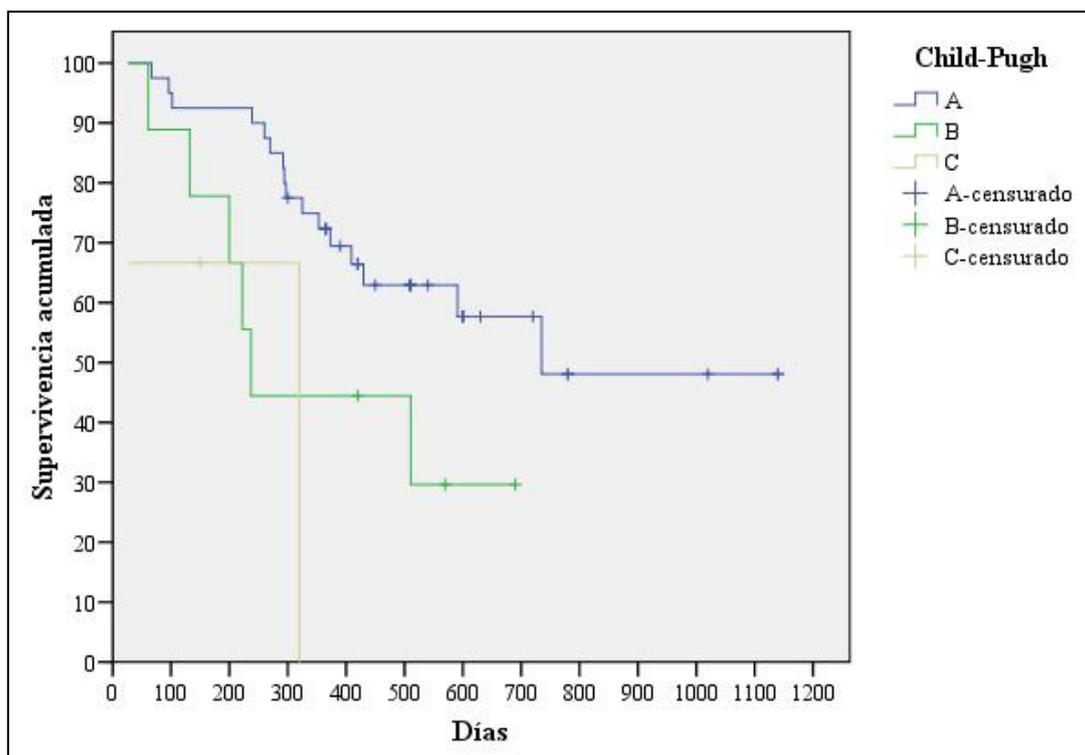
La mediana de supervivencia global en las mujeres fue de 511 días (IC al 95%: 271,5-750,5 días). No se alcanzó la mediana de supervivencia global en los hombres ( $p = 0,463$ ).

La media de supervivencia global en los hombres fue de 741 días (IC del 95%: 601,4-881,5 días), y de 546 días en las mujeres (IC del 95%: 320,5-771,0 días).

La supervivencia global al año de iniciar el tratamiento con DEB-TACE fue del 64,4% y del 70% para las mujeres.

### 7.2.2. Supervivencia global según el estadio Child-Pugh

La Figura 21 muestra la supervivencia global en los grupos de pacientes según el estadio del sistema Child-Pugh (A, B, C) en el que se encontraban al recibir el primer tratamiento de DEB-TACE.



**Figura 21.** Supervivencia global de los pacientes del estudio según el estadio inicial Child-Pugh.

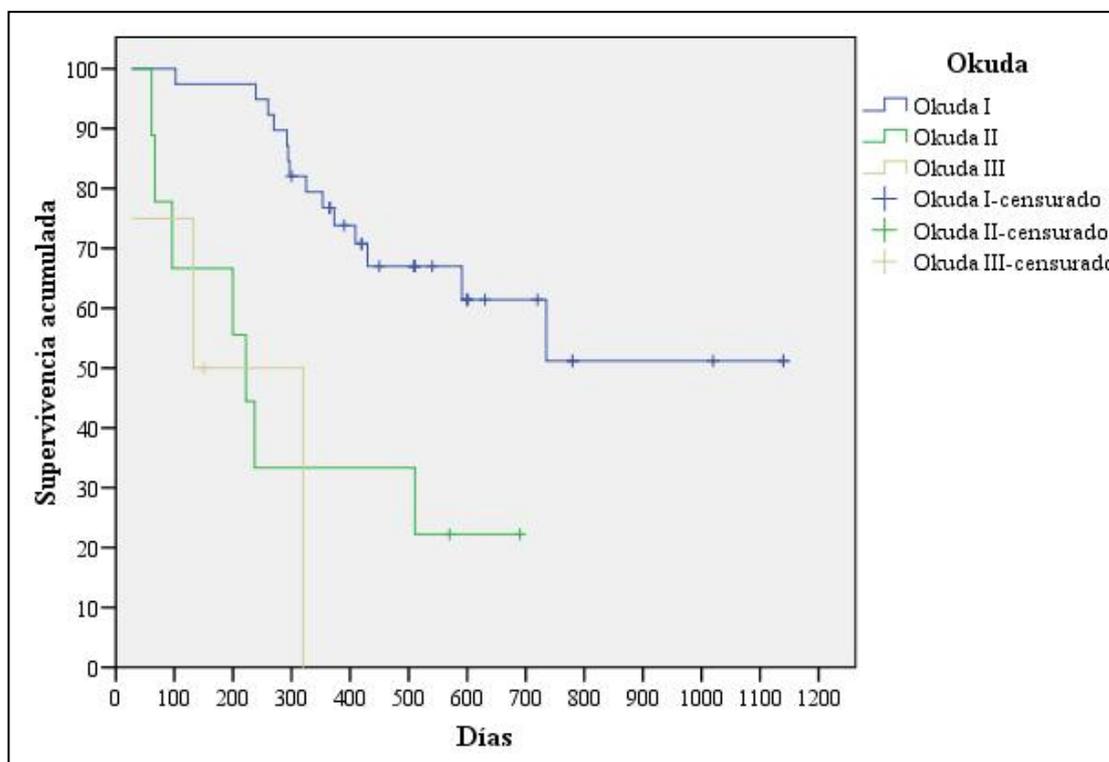
La mediana de supervivencia global de los pacientes del estadio B fue de 237 días (IC del 95%: 193,2-280,8 días) y de 735 días para el estadio A. Se encontraron diferencias en el estadio A frente a B ( $p = 0,043$ ) y A frente a C ( $p = 0,012$ ). No se encontraron diferencias en el estadio B frente a C ( $p = 0,469$ ).

La media de supervivencia en el estadio A fue de 753 días (IC del 95%: 607,9-898,5 días), de 374 días en el estadio B (IC del 95%: 216,3-533,3 días) y de 222 días en el estadio C (IC del 95%: 1,3-443,4 días).

La supervivencia global al año de iniciar el tratamiento fue del 72,3% en el estadio A, del 44,4% en el estadio B y del 0% en el estadio C.

### 7.2.3. Supervivencia global según el estadio Okuda

La supervivencia global en días de los pacientes del estudio, según el estadio Okuda al inicio del tratamiento, se representa en la Figura 22.



**Figura 22.** Supervivencia global de los pacientes del estudio según el estadio inicial Okuda

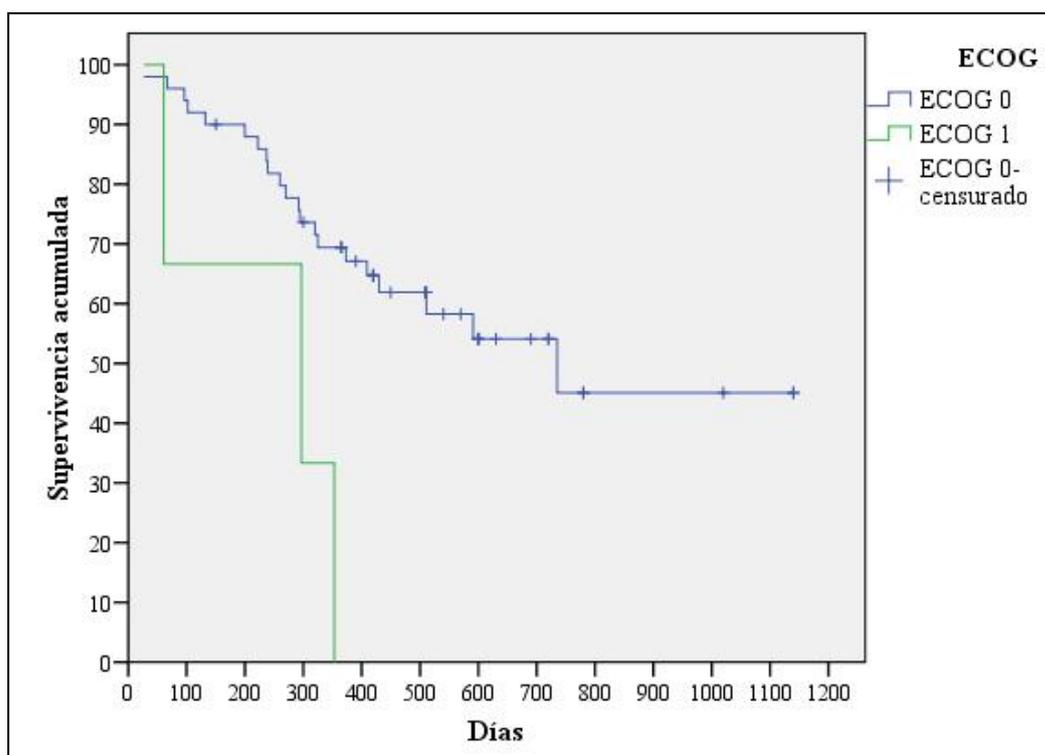
La mediana de supervivencia global fue de 222 días en el estadio II (IC al 95%: 157,7-286,2 días) y de 132 días en el estadio III (IC al 95%: 0-323,4 días). No se alcanzó la mediana de supervivencia en el estadio I. Se encontraron diferencias significativas entre la supervivencia global del estadio Okuda I frente a II ( $p = 0,001$ ) y del estadio I frente a III ( $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias entre las supervivencias globales de los estadios de II y III ( $p = 0,544$ ).

La media de supervivencia global en el estadio I fue de 794 días (IC al 95%: 650,7-937,8 días), en el estadio II de 308 días (IC al 95%: 151,0-465,4 días) y en el estadio III de 199,7 días (IC al 95%: 48,7-350,8 días).

La supervivencia global al año de iniciar el tratamiento en los pacientes del estadio I fue del 76,8%, en el estadio II fue del 33% y en el estadio III del 0%.

#### 7.2.4. Supervivencia global según el estadio ECOG

La supervivencia global en días de los pacientes del estudio, según ECOG basal, se representa en la Figura 23.



**Figura 23.** Supervivencia global de los pacientes del estudio según el estadio inicial ECOG

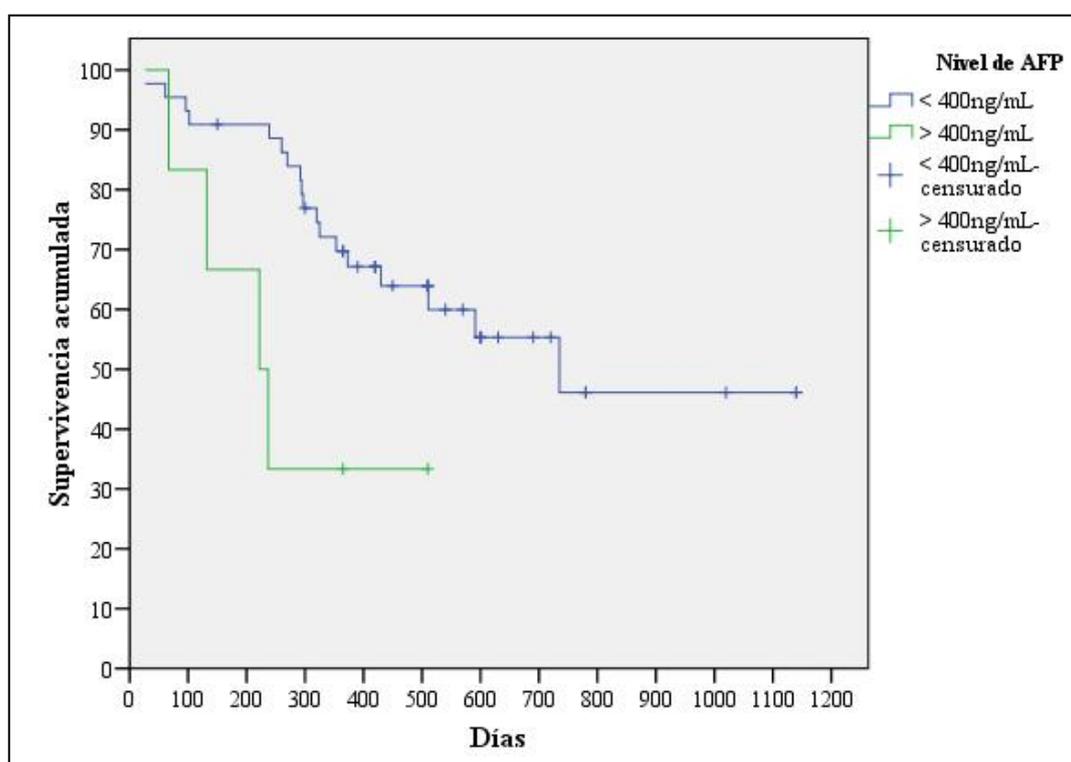
La mediana de supervivencia global en los pacientes con ECOG 0 fue de 735 días y con ECOG 1 fue de 297 días (IC 95%: 0-674,7 días) ( $p = 0,011$ ).

La media de supervivencia global en los pacientes con ECOG 0 fue de 717 días (IC al 95%: 580,9-853,5 días) y de 237 días con ECOG 1 (IC al 95%: 61,6-412,4 días).

La supervivencia global en el grupo de pacientes con ECOG 0 al año de iniciar el tratamiento con DEB-TACE fue del 69,4%. Ningún paciente con ECOG 1 alcanzó el año de supervivencia.

### 7.2.5. Supervivencia global según el nivel de AFP

La Figura 24 muestra la supervivencia global en días de los pacientes en función del nivel basal de AFP, clasificados en 2 grupos A y B según el valor de ésta. El grupo A engloba a los pacientes con niveles basales de AFP inferiores a 400 ng/mL y el grupo B a los pacientes con niveles basales de AFP superiores a 400 ng/mL.



AFP (alfa-fetoproteína)

**Figura 24.** Supervivencia global de los pacientes del estudio según el nivel basal de AFP

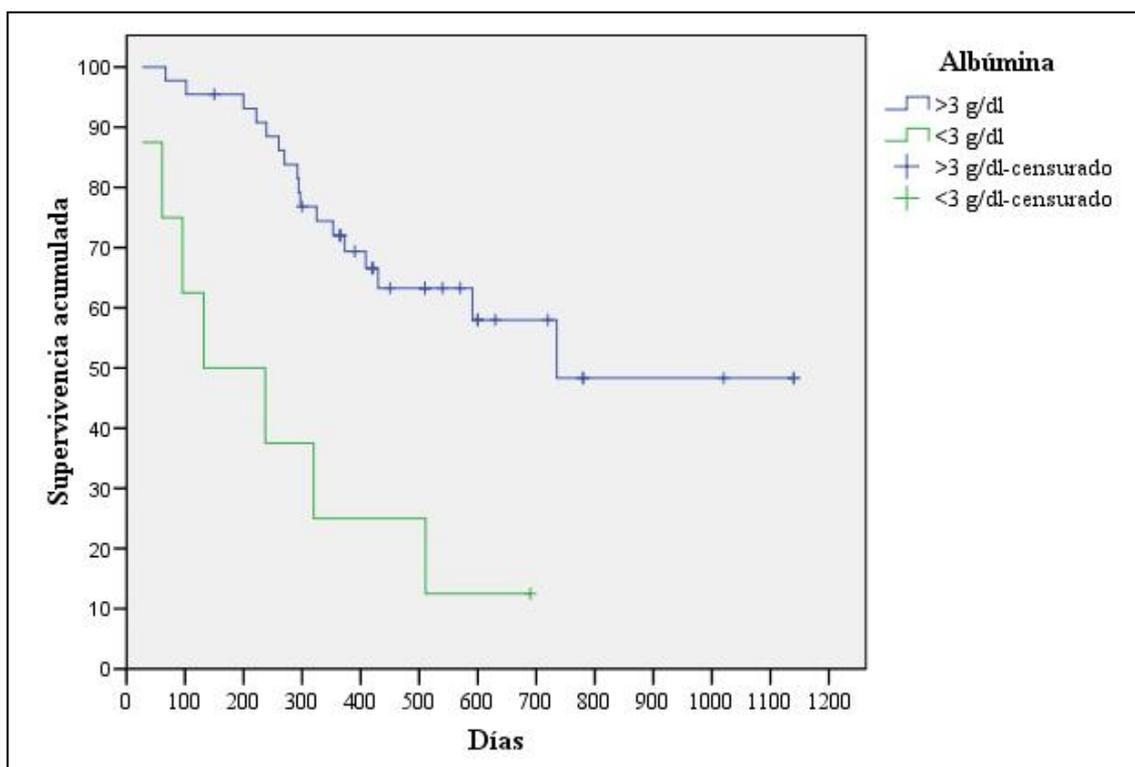
La mediana de supervivencia global para los pacientes del grupo B fue de 222 días (IC al 95%: 95,9-348,0 días) y para el grupo A fue de 735 días ( $p = 0,025$ ).

La media de supervivencia en el grupo A fue de 733 días (IC al 95%: 591,5-875,4 días) y en el grupo B fue de 279 días (IC al 95%: 141,7-417,6 días).

La supervivencia global de los pacientes en el primer año fue del 69,7% en el grupo A y del 33,3% en el grupo B.

### 7.2.6. Supervivencia global según el nivel de albúmina

La Figura 25 muestra la supervivencia global en días de los pacientes en función del nivel basal de albúmina, clasificados en 2 grupos A y B según el valor de ésta. El grupo A engloba a los pacientes con niveles basales de albúmina superiores a 3 g/dL y el grupo B a los pacientes con niveles basales de albúmina inferiores a 3 g/dL.



**Figura 25.** Supervivencia global de los pacientes del estudio según el nivel basal de albúmina

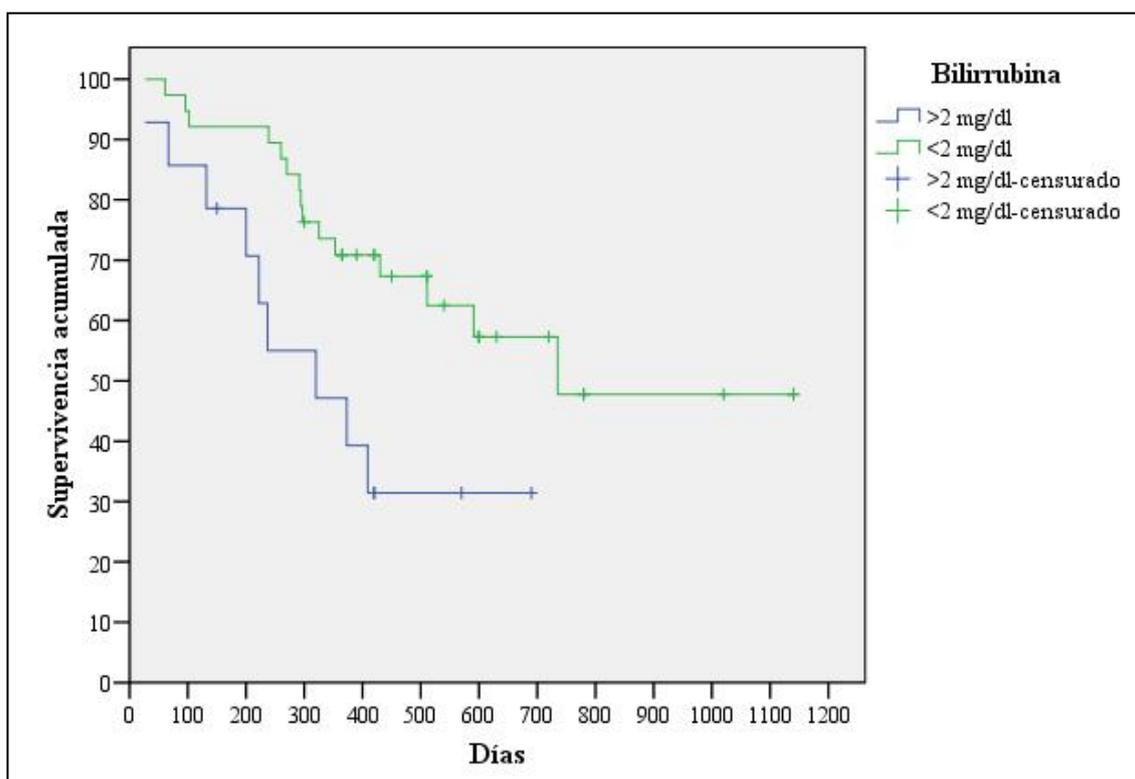
La mediana de supervivencia global para los pacientes del grupo B fue de 132 días (IC al 95%: 0-327,4 días) y para el grupo A fue de 735 días ( $p < 0,001$ ).

La media de supervivencia en el grupo A fue de 757 días (IC al 95%: 615,9-898,1 días) y en el grupo B fue de 259 días (IC al 95%: 106,4-412,1 días).

La supervivencia global de los pacientes en el primer año fue del 72% en el grupo A y del 25% en el grupo B.

### 7.2.7. Supervivencia global según el nivel de bilirrubina

La Figura 26 muestra la supervivencia global en días de los pacientes en función del nivel basal de bilirrubina, clasificados en 2 grupos A y B según el valor de ésta. El grupo A engloba a los pacientes con niveles basales de bilirrubina superiores a 2 mg/dL y el grupo B a los pacientes con niveles basales de bilirrubina inferiores a 2 mg/dL.



**Figura 26.** Supervivencia global de los pacientes del estudio según el nivel basal de bilirrubina

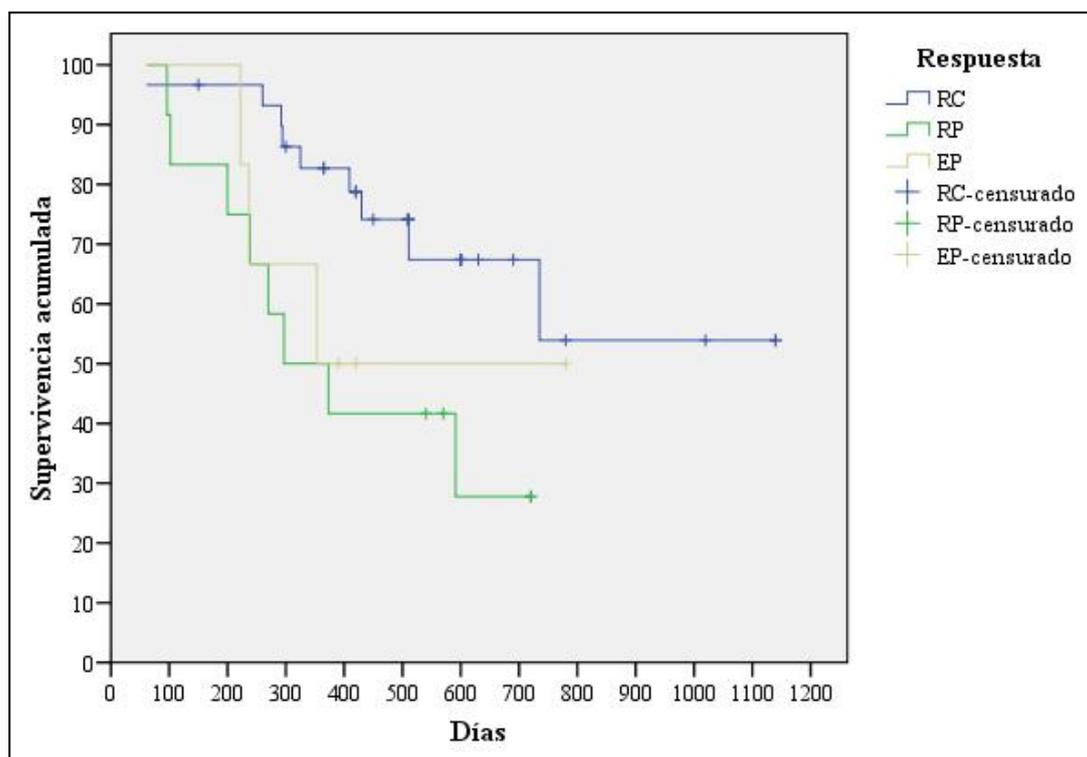
La mediana de supervivencia global para los pacientes del grupo A fue de 320 días (IC al 95%: 85,3-554,7 días) y para el grupo B fue de 735 días ( $p = 0,016$ ).

La media de supervivencia en el grupo A fue de 371 días (IC al 95%: 242,9-499,8 días) y en el grupo B fue de 753 días (IC al 95%: 604,9-902,9 días).

La supervivencia global de los pacientes en el primer año fue del 47,1% en el grupo A y del 70,9% en el grupo B.

### 7.2.8. Supervivencia global según la respuesta tumoral

La Figura 27 muestra la supervivencia global en días de los 48 pacientes en los que se pudo valorar la respuesta tumoral al tratamiento, en función de la respuesta obtenida.



RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EP (enfermedad progresiva)

**Figura 27.** Supervivencia global en días de los pacientes del estudio según la respuesta al tratamiento por los criterios mRECIST-EASL.

La mediana de supervivencia global en los pacientes con RP fue de 297 días (IC al 95%: 122,2-471,8 días) y de 353 días en los pacientes con EP. No se alcanzó la mediana de supervivencia global en los pacientes con RC. Se encontraron diferencias

significativas entre la supervivencia global en los pacientes con RC frente a RP ( $p = 0,014$ ). No así entre la supervivencia de los pacientes con RC frente a EP ( $p = 0,216$ ), ni RP frente a EP ( $p = 0,608$ ).

La media de supervivencia global de los pacientes con RC fue 827 días (IC al 95%: 660,4-993,9 días), en los pacientes con RP fue de 413 días (IC al 95%: 278,1-548,9 días) y en los pacientes con EP fue de 525 días (IC al 95%: 318,9-731,8 días).

La supervivencia global de los pacientes con RC al año de iniciar el tratamiento fue del 82,7% y del 50% en los pacientes con RP y EP.

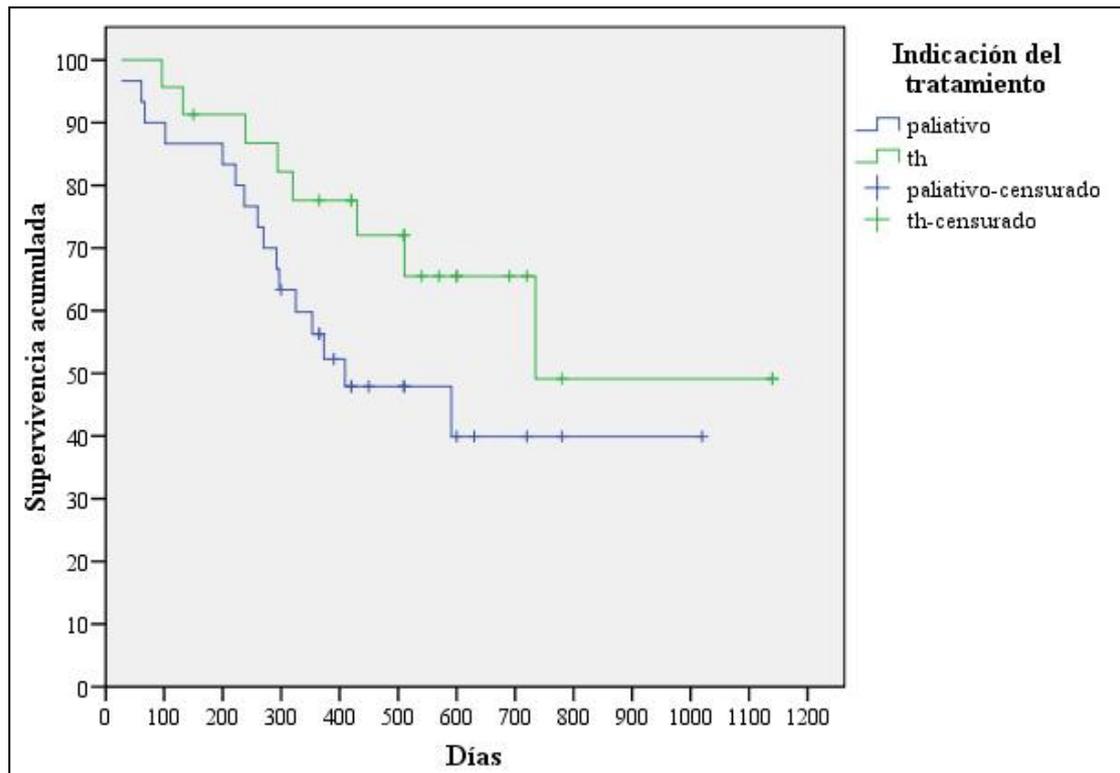
### **7.2.9. Supervivencia global según la indicación del tratamiento**

La Figura 28 muestra la supervivencia global de los pacientes del estudio clasificados según la indicación del tratamiento con DEB-TACE, ya sea por situación paliativa o por estar a la espera de trasplante hepático.

La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con intención paliativa fue de 409 días (IC 95%: 138,2-679,8 días) y en los pacientes a la espera de TH fue de 735 días ( $p = 0,106$ ).

La media de supervivencia global fue de 579 días para los pacientes tratados con intención paliativa (IC 95%: 431,9-726,1 días), frente a los 786 días para los pacientes a la espera de TH (IC 95%: 595,4-977,9 días).

La supervivencia al año de iniciar el tratamiento fue del 56,3% en el grupo de pacientes tratados con intención paliativa paliativos y del 77,6% en los que estaban a la espera de TH.



TH (trasplante hepático)

**Figura 28.** Supervivencia global de los pacientes del estudio según la indicación del tratamiento de DEB-TACE

## 8. ADECUACIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

El protocolo de DEB-TACE realizado durante el periodo de estudio se comparó con las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (GPC) consultadas, para comprobar el grado de adecuación. El resultado fue el siguiente:

### 8.1. Diagnóstico

Durante el periodo de estudio los pacientes fueron diagnosticados según el criterio médico de los diferentes hospitales de procedencia. Las técnicas de diagnóstico utilizadas en cada paciente del estudio se encuentran detalladas en la Tabla 23. En el estudio la mediana del tamaño de los nódulos fue de 4,2 cm, rango intercuartílico [2,9-6,5 cm], tamaño mínimo de 1,5 cm y máximo de 15 cm. Todos tenían hipervascularización.

- La NCCN<sup>16</sup> y la ASSLD<sup>14</sup> nombran como criterio diagnóstico una sola técnica de imagen dinámica (TC, RM) cuando es un nódulo mayor de 2 cm con hipervascularidad; así se realizó en el 75,5% de los pacientes.
- La NCCN<sup>16</sup> y la ASSLD<sup>14</sup> también recomiendan realizar PAAF cuando las imágenes dinámicas realizadas (TC, RM) no sean concluyentes, esto se realizó en el 22,6% de los pacientes.
- La ESMO<sup>20</sup> y la EASL<sup>44</sup> recomiendan realizar 2 técnicas de imagen (TC, RM, US) en nódulos menores a 2 cm, esto se cumplió en el 17% de los pacientes.
- La EASL<sup>44</sup> recomienda también usar una técnica de imagen y niveles de AFP mayores de 400 ng/mL, esto se cumplió en el 3,8% de los pacientes.

### 8.2. Estadificación

La estadificación de los pacientes se ha realizado, por parte del equipo del estudio, usando los sistemas Child-Pugh, Okuda y ECOG. En el 100% de los pacientes se utilizaron criterios de estadificación avalados por sociedades científicas.

---

La NCCN,<sup>16</sup> EASL<sup>44</sup> y AASLD<sup>14</sup> recomiendan entre los sistemas de estadificación Child-Pugh, Okuda y ECOG.

### 8.3. Tratamiento

El 100% de los pacientes que recibieron el protocolo DEB-TACE, presentaban hepatocarcinomas no resecables o no eran candidatos a otros tratamientos debido a una mala reserva hepática del paciente.

- La NCCN<sup>16</sup> y AASLD<sup>14</sup> recomiendan el uso de DEB-TACE en pacientes Child-Pugh A o B seleccionados, esta particularidad se cumple en el 92,4% de los pacientes del estudio.
- La ESMO,<sup>20</sup> NCCN<sup>16</sup> y AASLD<sup>14</sup> nombran como contraindicaciones para el uso de DEB-TACE presentar estadio Child-Pugh C, o Child-Pugh B avanzados en el caso de la AASLD. En el estudio se han incluido 6 pacientes con Child-Pugh B con 8 y 9 puntos y en 3 casos de clase C, por lo tanto, en un 18,9% de los pacientes del estudio.
- La NCCN<sup>16</sup> considera contraindicación relativa el uso de DEB-TACE en pacientes con valores de bilirrubina sérica superiores a 3 mg/dL, a pesar de ello se realizó en 5 pacientes (9,4%), de los cuales 3 se encontraban en lista de espera para TH y 2 en situación paliativa.
- Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba fístulas o trombosis portal, motivos por los que la ESMO,<sup>20</sup> NCCN<sup>16</sup> y AASLD<sup>14</sup> contraindican el uso de DEB-TACE. Hubo un paciente que presentó una fístula arterio-venosa en la angiografía pre-DEB-TACE y fue sacado del protocolo.
- La ESMO,<sup>20</sup> la AASLD<sup>14</sup> y la NCCN<sup>16</sup> mencionan el uso de terapias locoregionales, como DEB-TACE, como terapia puente en pacientes que se encuentran en lista de espera para TH. En el estudio 23 pacientes (43,4%) se encontraban a la espera de TH.
- La EASL<sup>44</sup> menciona el uso de DEB-TACE solo en el contexto de los ensayos clínicos.

#### 8.4. Criterios de evaluación de la respuesta tras DEB-TACE

Tras la realización del protocolo de DEB-TACE se evaluó la respuesta en los pacientes según los criterios mRECIST-EASL. A continuación se detalla lo que indica cada GPC en relación a lo realizado en el estudio.

- La ESMO<sup>20</sup> considera que la evaluación de la respuesta tumoral en tratamientos locoregionales está en debate y que la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, tan solo se pueden determinar de forma estricta en los ensayos clínicos randomizados. No nombra los criterios mRECIST.
- La EASL<sup>44</sup> y la AASLD<sup>14</sup> recomiendan la realización de TC a las 4 semanas de realizar DEB-TACE, lo cual se realizó en el 90,6% de los pacientes. En 5 pacientes (9,4%) no se pudo determinar la respuesta tras DEB-TACE.
- La NCCN<sup>16</sup> se refiere a la comparación de las pruebas de imagen realizadas antes y después de DEB-TACE para evaluar la respuesta. Hace referencia a los criterios mRECIST publicados por Lencioni et al.<sup>68</sup> para valoración de la respuesta tumoral del CHC. Además, nombra el estudio Precision V de Lammer et al.<sup>89</sup> en 2010, donde usan los criterios EASL para evaluar la respuesta. La respuesta tumoral se determinó en el 90,6% de los pacientes.
- La NCCN<sup>16</sup> indica como criterio de eficacia/efectividad la determinación de la supervivencia tras DEB-TACE. En el presente estudio se ha utilizado la SLP y la SG como criterios de efectividad. Ambas supervivencias se determinaron en el 100% de los pacientes.

#### 8.5. Análisis del uso de la técnica de DEB-TACE según las recomendaciones técnicas del panel de expertos, publicado por Lencioni et al.<sup>84</sup>

- Uso de TC o RM como técnica de imagen para el diagnóstico antes del tratamiento: esto se realizó en el 75,5% de los pacientes.
- Medicación periprocedimiento:
  - Según Lencioni et al.,<sup>84</sup> la medicación para el dolor debe administrarse según los criterios del hospital, en el estudio se

administró para aliviar el dolor, metamizol 2 g en el 4,9% de los casos y ketorolaco 30 mg intravenoso en el 1,2% de los casos.

- La profilaxis antibiótica y la protección gástrica según Lencioni et al.,<sup>84</sup> debe ser a criterio del clínico especialista. En el estudio se administró como profilaxis antibiótica ceftriaxona 1 g en el 84% de los casos y amoxicilina/clavulánico 2 g en el 3,7%. Como protección gástrica se administró ranitidina 50 mg intravenoso en el 2,5% de los casos.
- Dosis de carga de doxorubicina: cada vial de 2 ml de DC Bead<sup>®</sup> se carga con 50-75 mg (concentración de 25–37,5 mg/ml de esferas). En el estudio se utilizaron 75 mg de doxorubicina para cada vial de esferas, por lo tanto, se cumplieron las recomendaciones en el 100% de los casos.
- Dosis planificada de doxorubicina en función de la extensión del tumor. Lencioni et al.<sup>84</sup> recomiendan en los pacientes que cumplan los criterios de Milan (un nódulo menor de 5 cm o tres menores de 3 cm) la planificación de 75 mg en un vial de esferas. Para los pacientes que no cumplan los criterios de Milan recomiendan la planificación de dos viales con 150 mg de doxorubicina. Este dato no ha sido recogido en el estudio.
- Tamaño de elección de las microesferas, Lencioni et al.<sup>84</sup> recomiendan, de forma general, la utilización de esferas de 100-300 µm. En el estudio se utilizaron 300-500 µm en todos los casos.
- Realizar dilución antes de la inyección con contraste no iónico, unos 5-10 mL por cada 1 mL de DC Bead<sup>®</sup>. En el estudio se han añadido 5 mL de contraste no iónico por cada un mL de DC Bead<sup>®</sup>. Se cumplieron las recomendaciones según el panel de expertos en todos los casos.
- Imágenes postratamiento: el panel de expertos recomienda la realización de un TC de control a las 2-4 semanas de realizar el procedimiento. Esto se realizó en 48 pacientes (90,6%).
- Si se observa tumor residual en la imagen de control (paciente con respuesta parcial, enfermedad estable o enfermedad progresiva según mRECIST) se recomienda la realización de una nueva DEB-TACE en el plazo de 4-8 semanas siempre que no esté contraindicado: 23 pacientes (43,4%) recibieron más de un procedimiento, con una mediana de días transcurridos

entre la realización de los procedimientos de 90 días (12,8 semanas), rango intercuartílico [46,5-120 días], mínimo de 9 días (1,3 semanas) y máximo de 365 días (52,1 semanas). Se cumplieron los plazos estimados por los expertos en 4 pacientes que recibieron un nuevo DEB-TACE tras 30-42 días de recibir un tratamiento previo. En el resto de pacientes se sobrepasó o no se alcanzó el tiempo recomendado entre procedimientos.

## **VII. DISCUSIÓN**

---

## VII. DISCUSIÓN

### 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

El carcinoma hepatocelular es uno de los tumores hepatobiliares más agresivos y frecuentes en la actualidad y la principal causa de muerte en los pacientes cirróticos. Como ya se ha indicado, los pacientes que no son candidatos a cirugía presentan pocas alternativas terapéuticas y un pronóstico desfavorable.<sup>1,14,16,90</sup> La quimioembolización es una opción de tratamiento en un subgrupo de pacientes con CHC, siendo una técnica en constante evolución, tanto en el procedimiento utilizado, como en la selección de pacientes susceptibles de tratamiento.<sup>84</sup>

#### 1.1. Muestra incluida en el estudio

Según el último estudio publicado por el Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia sobre la incidencia de cáncer, el hepatocarcinoma ha alcanzado una tasa bruta de incidencia del 10,8 casos/100.000 habitantes/año en hombres y 5 casos/100.000 habitantes/año en mujeres, durante los años 2003-2007.<sup>91</sup> Aunque la incidencia no sea elevada, se encuentra dentro de uno de los 20 tipos de tumores más comunes en la Región, en ambos sexos, en estos años.

No se dispone de datos de incidencia desglosados en función de los distintos estadios de la enfermedad, los cuales condicionan tanto el pronóstico como las opciones de tratamiento de los pacientes. Por ello se desconoce la población total diana que sería susceptible de recibir TACE como parte de su tratamiento.

La muestra incluida en el presente estudio corresponde al número total de pacientes sometidos a la técnica de DEB-TACE, desde que ésta se utilizó por primera vez en el hospital, en Octubre de 2006, hasta Abril de 2010. Durante este periodo el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca era el único centro de la Región de Murcia donde se trataba a los pacientes con quimioembolización, por lo que la muestra representa a toda la población tratada.

En general las series publicadas incluyen pocos pacientes, especialmente en el periodo de inclusión de este estudio, ya que se trataba de una técnica incipiente. Así, los primeros estudios publicados en humanos fueron los de Valera et al.<sup>64</sup> quienes, en 2007, publican los resultados de un ensayo clínico Fase II, prospectivo, en el que incluyeron 27 pacientes cirróticos. Poco después, Malagari et al.<sup>92</sup> publican los resultados de su estudio prospectivo, sobre 71 pacientes con CHC irreseccable. Posteriormente se han publicado otros estudios prospectivos, entre los que cabe citar dos Ensayos Clínicos Fase II: el presentado por Reyes et al.,<sup>93</sup> con 20 pacientes, que ha sido el primero realizado en EEUU con esta técnica y el publicado en 2010, por Lammer et al.,<sup>89</sup> con 102 pacientes sometidos a DEB-TACE y 110 a TACE convencional. Este último es el primer estudio internacional, multicéntrico y aleatorizado, publicado.

Otras series publicadas corresponden a estudios observacionales, que también incluyen, en general, un número limitado de pacientes (24-100).<sup>58,94,95</sup> En 2011, Malagary et al.<sup>96</sup> publican la serie más numerosa, hasta la fecha, con 237 pacientes, donde recogen exclusivamente resultados de seguridad.

En España, la serie mas numerosa es la publicada por Burrel et al.,<sup>94</sup> que incluye 104 pacientes. Corresponde a los pacientes tratados en el Hospital Clínic de Barcelona, que fue un centro pionero en su utilización, no solo en España, sino a nivel mundial. De hecho, corresponde a este centro la publicación en 2007 firmada por Valera et al.,<sup>64</sup> con los resultados del primer Fase II en 27 pacientes, 22 de los cuales se incluyen también en la serie global, publicada en 2012.

Los resultados publicados han llevado a la utilización de la técnica por diversos equipos de trabajo en el tratamiento del CHC. Conocer las particularidades de utilización y los resultados obtenidos por los diversos grupos (en términos de efectividad y toxicidad) puede contribuir a mejorar su utilización. En este contexto se situa el presente trabajo que incluye un número considerable de pacientes, en relación a estudios similares.

Un último aspecto a considerar es que la muestra incluye lo que podríamos denominar "la curva de aprendizaje" del centro. Aunque el equipo de radiólogos ya

---

tenía mucha experiencia previa en la realización de TACE convencional, es previsible que los resultados mejoren a medida que aumente la experiencia de los profesionales que realizan la intervención, así como a medida que evolucionen los criterios de selección de pacientes.

### **1.2. Sexo**

Los pacientes incluidos en el estudio presentan características similares a las descritas en los principales estudios publicados al respecto, en los cuales el porcentaje de varones superó en todos los casos al de mujeres. La proporción de hombres encontrada en el estudio fue similar a la de otros estudios, como el de Malagari et al.,<sup>96</sup> pero fue superior al 60% descrito por Reyes et al.<sup>93</sup> e inferior al 87,5% descrito por Burrell et al.<sup>94</sup> La distribución por sexos obtenida en el estudio se correlaciona con los datos epidemiológico observados por Chirlanque et al.,<sup>91</sup> durante los años 2003-2007 en la Región de Murcia, donde el número de casos de CHC diagnosticados en hombres fue dos veces superior al de mujeres.

### **1.3. Edad**

El rango de edad de los pacientes tratados en estudios actuales varió desde los 28 hasta los 91 años,<sup>61,89,92-94,96-99</sup> entre los que están comprendidos los pacientes del presente estudio, con una media de 64,6 años. Las edades registradas son similares a las presentadas por los pacientes del estudio de Reyes et al.,<sup>93</sup> cuya mediana fue de 64 años, con un rango entre 41-85 años, y del estudio de Malagari et al.,<sup>96</sup> cuya media fue de 69,9 años con una desviación estándar de 5,9 años.

La distribución de edad y género se correlaciona también con los datos epidemiológicos disponibles, ya que se trata de un tumor descrito con mayor frecuencia en varones de edad avanzada.<sup>1</sup> Según Beasley et al.<sup>65</sup> la incidencia anual de CHC en portadores de VHB fue del 0,5%; esta incidencia va aumentando con la edad hasta alcanzar el 1% a los 70 años. Probablemente, el aumento de incidencia con la edad se deba al desarrollo de la etiología hepática subyacente.<sup>44</sup>

#### **1.4. Factores de riesgo para el desarrollo de CHC**

La presencia de **cirrosis hepática** en la mayoría de los pacientes del estudio refleja el escenario clínico habitual para el desarrollo del CHC. Se ha estimado que el 60-80% de las personas con CHC tienen cirrosis, alcanzando hasta el 90% en EE.UU.<sup>16</sup>

Diversos autores sostienen que, actualmente, las etiologías más frecuentes de cirrosis hepática son la infección crónica por VHC y VHB. En Europa, Norte América y Japón, en los que la infección crónica por VHB no es endémica, son factores de riesgo para el CHC principalmente la infección crónica por **VHC** y, en menor medida, el consumo crónico de alcohol.<sup>1,90,97</sup> El riesgo de desarrollar CHC en pacientes con VHC es mayor si presentan cirrosis hepática establecida, con una incidencia de 2-8% casos/ año. Bruix et al.<sup>65</sup> comentan que, en el estudio HALT C, el riesgo de desarrollar CHC en pacientes no cirróticos con VHC fue del 4,8% a los 5 años.

La infección crónica por **VHB** es el factor de riesgo predominante para el desarrollo de CHC en los países del Sudeste Asiático y África.<sup>1,90,97</sup> La disminución del riesgo de aparición de CHC en pacientes infectados por VHB está justificada por la utilización de terapias antivirales efectivas.<sup>1</sup> En los caucásicos portadores de VHB el desarrollo de CHC se produce principalmente cuando existe cirrosis establecida. La incidencia anual en portadores VHB cirróticos es del 2%, mientras que en no cirróticos varía entre el 0,4 y el 0,6%.<sup>44</sup>

Las etiologías presentes en los pacientes del estudio siguen este patrón respecto a las infecciones virales, siendo más frecuente en la muestra la infección por VHC. La frecuencia encontrada en el estudio se corresponde con artículos como el de Lammer et al.<sup>89</sup> donde un 23,6% de los pacientes presentan cirrosis por VHC, aunque contrasta con el de Malagari et al.,<sup>96</sup> estudio griego, donde hasta el 54,4% de los pacientes incluidos tienen cirrosis por VHB. En el estudio de Reyes et al.,<sup>93</sup> de EEUU, hasta el 40% tienen infección por VHC y solo el 25% por VHB.

El **alcoholismo crónico** es uno de los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de CHC en los países desarrollados.<sup>16</sup> El 25% de los pacientes incluidos en el

---

estudio de Burrel et al.<sup>94</sup> y el 46,2% del estudio de Lammer et al.<sup>89</sup> presentaban este factor de riesgo. Estas cifras son inferiores a los dos tercios de los pacientes incluidos en el presente estudio que presentaron CHC asociado a cirrosis alcohólica, si bien solo en un 36% era el único factor, mientras que en el 30,2% restante, el alcoholismo coexistía con infecciones víricas por VHC o VHB. Por otro lado, estudios como el de Donato et al.,<sup>11</sup> demuestran que existe un sinergismo entre el consumo crónico de alcohol y la infección crónica por VHC y/o VHB que promueven el desarrollo de hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis. De forma que la odds ratio para el desarrollo de CHC en estos pacientes alcanza el 1,8 con VHC y el 1,7 con VHB, cuando la ingesta de alcohol supera los 60 g/día.

Además de las etiologías anteriormente nombradas, existen otras menos frecuentes que también pueden desencadenar la aparición de hepatocarcinoma. Una de ellas es la **cirrosis criptogénica**, que está presente en un 15,6% de pacientes del estudio de Dhanasekaran et al.<sup>61</sup> y en el 3,8% de los pacientes del presente estudio.

Otra de las etiologías menos frecuentes es la cirrosis por **esteatosis severa**, que presentan tan solo el 0,8% de los pacientes del estudio de Malagari et al.<sup>96</sup> Sin embargo, esta patología ha producido el desarrollo de CHC sin cirrosis en uno de los pacientes del estudio. Autores como Venook et al.<sup>1</sup> sostienen que factores como la obesidad (factor de riesgo de la **esteatosis hepática no alcohólica**) y la diabetes, están incrementando actualmente la incidencia para el desarrollo de CHC. La aparición de **CHC sin cirrosis** establecida es un hecho poco habitual; Ramia et al.<sup>100</sup> exponen que tan solo un 9,3% de los casos presentados en los últimos 10 años en Congresos Nacionales incluyen este tipo de pacientes.

La incidencia de CHC, en los pacientes con **hepatitis autoinmune** y cirrosis concomitante, se ha establecido aproximadamente en el 1,1%. En el estudio, dos pacientes (3,8%) presentaban CHC a causa de cirrosis secundaria a esta patología.<sup>16</sup>

### **1.5. Técnicas y pruebas utilizadas para el diagnóstico del CHC**

Autores como Gomaa et al.,<sup>21</sup> consideran la **TC** como la técnica de elección para el diagnóstico, la estadificación del CHC y el seguimiento de la respuesta al tratamiento locoregional como DEB-TACE; siendo ésta la técnica utilizada para el diagnóstico en el 75,5% de los pacientes del estudio. Estos mismos autores consideran la **RM** como una técnica que mejora la detección y la caracterización de lesiones hepáticas malignas. Bruix et al.,<sup>65</sup> sin embargo, consideran las imágenes dinámicas de TC y la RM igualmente válidas para el diagnóstico de CHC. En el estudio no se ha utilizado la RM como técnica de diagnóstico.

Bruix et al.<sup>65</sup> recomiendan realizar **biopsias** en lesiones pequeñas en las que sea necesario diferenciar nódulos displásicos de CHC. Es eficaz en el 60-90% de los casos, por lo que se considera una técnica adecuada para un diagnóstico seguro de CHC, aunque no está exenta de riesgos; combinada con otra técnica alcanza hasta el 89% de sensibilidad.<sup>21</sup> Por este motivo, se realizó punción mediante aspiración con aguja fina en un 32,1% de los pacientes del estudio. El dato de utilización de biopsia es muy variable en la bibliografía; así, en el estudio de Reyes et al.<sup>93</sup> la realizan en un 75% de los pacientes, mientras que Malagari et al.<sup>92</sup> solo en un 45%. La realización de biopsias se realiza, en general, de acuerdo con los criterios de la AASLD.<sup>65</sup>

Los **ultrasonidos** son la técnica de elección para el cribado de pacientes con factores de riesgo para la aparición de lesiones hepáticas, aunque han sido descartados como técnica única válida para el diagnóstico del CHC, según las últimas recomendaciones de la AASLD.<sup>19,65</sup> A pesar de lo expuesto, en el estudio se han utilizado en 13 pacientes (24,5%) como técnica de diagnóstico. En 5 casos estuvieron acompañados de biopsia; según Gomaa et al.,<sup>21</sup> de esta forma mejora la sensibilidad de la técnica.

La **angiografía** como técnica de diagnóstico del CHC ha demostrado una sensibilidad entre el 82-93%.<sup>21</sup> No obstante, en el estudio sólo se ha utilizado para la caracterización de la vascularización durante la aplicación del tratamiento con DEB-TACE, coincidiendo con una de sus aplicaciones más comunes.<sup>21</sup>

La **alfa-fetoproteína** ha sido considerada muchos años como marcador tumoral de esta patología.<sup>16</sup> En contraste con lo anterior, autores como Gomaa et al.<sup>21</sup> defienden que tan sólo un 30% de los pacientes con CHC tienen niveles de AFP superiores a 100 ng/mL. Este porcentaje incluso fue inferior en los pacientes incluidos en el estudio, aunque, en general, los niveles medios basales de este marcador fueron superiores a los descritos por otros autores.<sup>61,93</sup> Existe un debate abierto en la definición del valor de corte en los niveles de AFP para el diagnóstico de CHC, aunque un valor superior a los 400 ng/mL está siendo considerado apto para diagnosticar el CHC, junto con técnicas radiológicas, en pacientes con cirrosis.<sup>20,44</sup> En el presente estudio, tan sólo el 11,3% de los pacientes presentaron valores basales de AFP superiores a dicho nivel.

### **1.6. Características del tumor**

Las características más relevantes de los nódulos tumorales tratados son su tamaño, número y localización que condicionan, junto a otros aspectos clínicos del paciente, la elección del tratamiento. La mediana de lesiones ha sido de 1, con un rango entre 1 y 9 nódulos tumorales al diagnóstico. Un 64,2% de los pacientes presentaron un nódulo único, frente al 35,8% con enfermedad multinodular y la distribución fue en el mismo lóbulo hepático en la mayoría de pacientes (88,7%). No todos los estudios reflejan de forma detallada estos parámetros; por ejemplo, Reyes et al.<sup>93</sup> incluyen un 50% de pacientes con un nódulo tumoral único y Ferrer et al.<sup>101</sup> un 57,5%.; Sacco et al.<sup>102</sup> incluye un 75,8% de pacientes con enfermedad unilobular y una media de 1,3 nódulos.

La mediana de tamaño de los nódulos ha sido de 4,2 cm, con un rango entre 1,5 y 15 cm. El dato es similar a los 4,6 cm medios del estudio de Ferrer et al.<sup>101</sup> o los 4,5 cm de Sacco et al.<sup>102</sup> En otros estudios la mediana del tamaño inicial ha sido superior; así, en el estudio de Reyes et al.<sup>93</sup> la mediana fue de 6,9 cm, con unos valores extremos muy similares al presente estudio (entre 1,9 y 16,2 cm). Malagari et al.<sup>92</sup> tratan nódulos de un tamaño medio de 6,2 cm y datos extremos menos dispares (3-10 cm).

Aunque para nódulos tumorales de tamaño inferior a 3 cm se considera técnica de elección la ablación percutánea,<sup>14,16,45</sup> tanto en el presente estudio como otros

publicados se incluyen pacientes con nódulos de menor tamaño. Esto se debe, principalmente a su localización o bien a la presencia simultánea de varios nódulos.

### **1.7. Parámetros analíticos y estadificación**

La afectación hepática que produce la cirrosis y el desarrollo del hepatocarcinoma conlleva a alteraciones en parámetros analíticos como la albúmina y la bilirrubina; además, éstos marcadores forman parte de los sistemas de clasificación de la función hepática y se utilizan para predecir el pronóstico de los pacientes con CHC, como son el Child-Pugh y el Okuda.

Los marcadores séricos y los estadios de los sistemas de clasificación que derivan de ellos, se utilizan como criterios de selección de pacientes para la técnica y como criterios de inclusión y/o exclusión en los estudios. Así, diversas guías clínicas<sup>14,16,20,65</sup> establecen como criterios de contraindicación el estadio Child-Pugh C o un dato de bilirrubina superior a 3 mg/dL.<sup>16</sup> Reyes et al.<sup>93</sup> utilizan entre sus criterios de inclusión la presencia de Child-Pugh A o B, albúmina superior a 2,5 g/dL y bilirrubina inferior a 3 mg/dL. Burrel et al.<sup>94</sup> utilizan criterios de inclusión más estrictos como la presencia de Child-Pugh inferior a 7 puntos (estadio A o B con solo 7 puntos) y buena función hepática (albúmina superior a 2,8 g/dL y bilirrubina inferior a 3 mg/dL), entre otros. Por el contrario, el estudio de Dhanasekaran et al.<sup>61</sup> solo establece como criterios de exclusión haberse sometido previamente a ablación por radiofrecuencia, resección, TACE convencional, radioembolización o quimioterapia sistémica. Por lo tanto, incluye una muestra de pacientes con Child-Pugh C (24%), albúmina inferior a 3 g/dL y bilirrubina superior a 2 mg/dL. Estos autores, además, establecen estos parámetros como factores pronóstico de supervivencia.

En el presente estudio se incluyeron 3 pacientes con estadio Child-Pugh C, 8 pacientes con albúmina inferior a 3 g/dL (4 menor de 2,8 y 1 menor de 2,5g/dL) y 12 pacientes con bilirrubina superior a 2 mg/dL (5 de ellos superior a 3 mg/dL). Sin embargo, la mediana de albúmina basal e incluso el valor mínimo se encontraban dentro del rango de otros estudios en los que la albúmina varió desde 1,8-6,4 g/dL.<sup>61,94</sup> La mediana de bilirrubina fue inferior a la descrita en otros estudios,<sup>61,94,99</sup> e incluso el

valor máximo obtenido, fue inferior al valor máximo de Dhanasekaran et al.<sup>61</sup> que llegó a alcanzar los 10,7 mg/dL.

En cuanto al ECOG, las guías de la AASLD<sup>14,65</sup> aconsejan que debiera ser cero. No obstante, casi todos los estudios incluyen pacientes con ECOG 1 y el estudio de Reyes et al.<sup>93</sup> incluso un paciente con ECOG 2.

La utilización de DEB-TACE en un rango de pacientes más amplio que el de los ensayos clínicos controlados obedece a una serie de factores: por una parte, la inclusión de pacientes en lista de espera de trasplante, como terapia puente, en condiciones clínicas más complejas; el hecho, plasmado por Reyes et al.,<sup>93</sup> de que el perfil favorable de toxicidad de la técnica en relación al TACE convencional, permite su utilización en pacientes con CHC más avanzado y, por último, la necesaria individualización de las decisiones clínicas en un contexto tan complejo como es el del hepatocarcinoma no resecable.<sup>84</sup>

La AFP es otro parámetro analítico de interés, que se determina en los pacientes de CHC, como ya se ha mencionado anteriormente. Diversos autores han puesto de manifiesto que, pacientes con niveles muy elevados de esta glicoproteína, tienen peor supervivencia;<sup>21,61</sup> mientras que la reducción en los niveles de AFP en pacientes tratados con quimioembolización de forma paliativa, puede indicar una respuesta favorable al tratamiento.<sup>21,99</sup> En el estudio la mediana de AFP basal fue inferior a la de otros estudios como el de Malagari et al.<sup>99</sup> o Reyes et al.,<sup>93</sup> pero superior al de Dhanasekaran et al.<sup>61</sup> o Burrel et al.<sup>94</sup>

### **1.8. Dosis de doxorubicina administrada**

No existe una fórmula establecida para la determinación de la dosis de doxorubicina a administrar durante la DEB-TACE. Las indicaciones del fabricante de las partículas DC Beads tan sólo especifican que la dosis máxima por procedimiento debe ser de 150 mg.<sup>56</sup> La ficha técnica de doxorubicina indica que la dosis máxima utilizada por vía intravenosa debe ser de 60-75 mg/m<sup>2</sup> y que debe ajustarse a partir de niveles de bilirrubina sérica superiores a 1,2 mg/dL.<sup>57</sup> Debido a estas indicaciones, autores como

---

Varela et al.,<sup>64</sup> en los primeros estudios publicados, realizaban un ajuste de dosis en función de la bilirrubina sérica o de la superficie corporal, administrando una dosis media de 128 mg. Sin embargo, otros autores como Malagari et al.,<sup>99</sup> administran el fármaco hasta observar el bloqueo completo del flujo vascular tumoral, sin realizar ningún ajuste posológico, pero sin superar los 150 mg por procedimiento. Esta última es la pauta más aceptada y ha sido también la utilizada en el presente trabajo. Los pacientes del estudio recibieron una mediana de dosis de 75 mg de doxorubicina. Se administró la dosis máxima de 150 mg en el 19,8%, a diferencia de los estudios de Malagari et al.<sup>92</sup> donde el 100% recibió 150 mg o el de Reyes et al.<sup>93</sup> cuya dosis máxima administrada fue de 100 mg.

La ficha técnica de doxorubicina no recoge la utilización de doxorubicina vía intrahepática. Para la administración por vía intravenosa recomienda reducir la dosis de doxorubicina en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, contraindicando su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.<sup>57</sup> A pesar de dichas recomendaciones, en el estudio ha sido administrada como terapia local mediante DEB-TACE en 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Dos de estos pacientes, en lista de espera de trasplante, recibieron 60 y 75 mg y otro, en situación paliativa, 150 mg.

La limitación de la utilización de la técnica DEB-TACE a pacientes sin insuficiencia hepática grave ha sido discutida por diversos autores, apoyándose en la excepcional tolerancia del procedimiento, en relación a TACE convencional,<sup>93</sup>. Esta mayor tolerancia se debe a la mayor retención de la doxorubicina *in situ* y su mínima distribución sistémica.<sup>64</sup>

---

## 2. DISCUSIÓN POR OBJETIVOS

### 2.1. Describir las situaciones clínicas en las que se ha utilizado la técnica

La introducción de DEB-TACE está demostrando, en los estudios publicados, una mejoría en los resultados de la quimioembolización respecto a la técnica de TACE convencional, considerándose en la actualidad una alternativa terapéutica en los pacientes no candidatos a terapias quirúrgicas o a la ablación percutánea.<sup>64,65,103</sup> Por otra parte, de acuerdo con diversas guías clínicas y autores, el tratamiento con DEB-TACE puede estar indicado como terapia puente en pacientes a la espera de donante para trasplante hepático.<sup>16,20,50</sup> Estas han sido las indicaciones de uso de la técnica, en un 56,6% de los pacientes del estudio, como tratamiento con intención paliativa y en un 43,4%, como terapia puente a la espera de trasplante.

Como Bruix et al.<sup>65</sup> indican en la Guía de la AASLD del año 2010, los pacientes deben ser clasificados para determinar el pronóstico del CHC en función del estadio tumoral, la función hepática y el estado físico. La proporción de pacientes con función hepática inicial Child-Pugh A en los pacientes incluidos se encuentra en el intervalo del 75-82,7% de lo descrito por Reyes et al.<sup>93</sup> y Lammer et al.<sup>89</sup> De igual forma ocurre con la clasificación Okuda I, cuyos intervalos están entre el 65-84,9%, respectivamente.

Cabe destacar que se incluyeron 3 pacientes con Child-Pugh clase C y/o con Okuda estadio III, en contra de las recomendaciones de diversas guías clínicas<sup>16,65</sup> o de los criterios de inclusión de otros autores.<sup>64,103</sup> La selección de estos pacientes para recibir la técnica, se justifica debido a que, salvo un caso, eran pacientes candidatos al trasplante hepático. Sin embargo, otros autores como Malagari et al.<sup>99</sup> o Dhanasekaran et al.,<sup>61</sup> también incluyen pacientes con Child-Pugh C/Okuda III que no estaban a la espera de trasplante. Reyes et al.<sup>93</sup> discuten que los criterios actuales para la selección de pacientes están basados en los datos obtenidos con TACE convencional, y que la mejor tolerancia ofrecida por la actual técnica de DEB-TACE, permite su uso en pacientes con enfermedad hepática mas avanzada.

Las guías de NCCN<sup>16</sup> o AASLD<sup>14,65</sup> indican la utilización de DEB-TACE en pacientes en estadio ECOG 0 principalmente, siendo ésta la situación de la mayoría de

los pacientes tratados (94,3%). El estudio de Burrel et al.<sup>94</sup> establecen como criterio de inclusión el ECOG 0, mientras que la mayoría de estudios incluyen también pacientes con ECOG 1<sup>61,89</sup> e incluso algún paciente con ECOG 2.<sup>61,93</sup>

La presencia de cirrosis en la mayoría de los pacientes es el escenario clínico habitual para el desarrollo de hepatocarcinoma. La cirrosis debida al consumo crónico de alcohol ha sido la principal causa de CHC en el estudio, igual que la población inicial de Lammer et al.<sup>89</sup> Sin embargo, en la mayoría de estudios similares publicados, destaca la cirrosis por infecciones víricas sobre la alcohólica. En esta diferencia pueden haber influido los programas de seguimiento de la hepatopatía que se realizan en las personas con infección por VHC/VHB en la Región de Murcia. Estos programas permiten la detección precoz de los nódulos hepáticos, aumentando así las probabilidades de reseccabilidad. Los programas de vacunación contra el virus de la hepatitis B también han contribuido y contribuirán en el futuro a disminuir la incidencia de esta infección y en consecuencia su contribución como factor de riesgo de aparición de cirrosis y CHC.

El desarrollo de CHC sin la presencia de cirrosis es un hecho poco habitual, Ramia et al.<sup>100</sup> discuten las posibilidades de tratamiento en este tipo de pacientes, en los que la embolización arterial preoperatoria puede facilitar la resección. En el estudio un paciente reunía dichas características y pudo ser sometido a resección quirúrgica tras recibir una quimioembolización, en la que se obtuvo respuesta completa. En la mayoría de estudios como los de Lammer et al.<sup>89</sup> o Malagari et al.,<sup>92</sup> todos los pacientes con CHC presentaban cirrosis hepática; sin embargo, en el estudio de Reyes et al.<sup>93</sup> un 20% eran pacientes no cirróticos.

## **2.2. Valorar la efectividad de la técnica, en términos de tasa de respuesta tumoral, supervivencia libre de progresión y supervivencia global**

### **2.2.1. Respuesta tumoral**

La efectividad de la técnica de DEB-TACE con microesferas DC Bead<sup>®</sup>, en términos de respuesta tumoral al final del periodo de seguimiento, ha sido elevada, con un 87,5% de respuesta objetiva y un 62,5% de RC, según los criterios de mRECIST-EASL.<sup>44,68</sup> La

comparación de resultados de efectividad entre distintos estudios es difícil ya que existe gran variabilidad en los criterios de selección de pacientes, las características basales de los mismos, la intención del tratamiento e incluso la propia técnica (dosis de doxorubicina administrada, número de quimioembolizaciones realizadas, intervalo de tiempo entre ellas, etc.).

Los primeros estudios clínicos con DEB-TACE mostraron una elevada tasa de necrosis tumoral con respuestas objetivas entre el 42,9 y el 87,5%.<sup>64,92,103</sup> En los estudios posteriores se han descrito respuestas objetivas entre el 52% de Lammer et al.,<sup>89</sup> 60% de Reyes et al.<sup>93</sup> e incluso el 100% del estudio de Sacco et al.<sup>102</sup> La respuesta completa descrita por estos autores ha sido del 27, 30 y 52%, respectivamente, mientras que otros autores no utilizan la respuesta tumoral como objetivo de sus estudios.<sup>61,94</sup>

Para ilustrar la dificultad de comparación de resultados, veamos dos estudios concretos: La tasa de respuestas objetiva en el estudio de Reyes et al.,<sup>93</sup> alcanzó el 60%, con un 30% de respuestas completas, pero estos autores reportan la respuesta solo tras el primer procedimiento y el tamaño de las lesiones embolizadas era mayor (mediana de 6,9 cm). Sin embargo, Malagari et al.<sup>92</sup> que alcanzan tasas similares a las del estudio, tras el cuarto procedimiento, con un 87,5% de respuesta objetiva, solo alcanzan un 25% de RC. Para estos autores, el tamaño medio de los nódulos fue de 6,2 cm y los pacientes recibieron una mediana de 2,7 procedimientos (rango 1-4).

Si se compara la respuesta tumoral respecto a los resultados previos con TACE convencional, encontramos que, inicialmente, las respuestas descritas oscilaban entre el 8-36% de respuestas completas y el 15-55% de respuestas parciales, considerablemente inferiores a las obtenidas con DEB-TACE.<sup>92</sup> Sin embargo, los estudios comparativos diseñados posteriormente no han podido establecer una diferencia estadísticamente significativa, en términos de respuesta tumoral, entre ambas técnicas.<sup>89,101,102</sup> Cabe destacar el estudio de Lammer et al.,<sup>89</sup> primer estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo que compara ambas técnicas. Tanto la respuesta objetiva como la respuesta completa a 6 meses son superiores con DEB-TACE frente a TACE convencional, pero no se alcanza significación estadística (RO 51,6% frente a 43,5% y RC 26,9 frente a 22,2%, respectivamente). En un análisis posterior, no planeado, se observaron

diferencias en la respuesta objetiva entre ambas técnicas en el subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada (Child-Pugh B y ECOG 1), por lo que sugieren que estos pacientes serían los que más se beneficiarían de la técnica de DEB-TACE, frente al TACE convencional.

Huang et al.<sup>104</sup> publican en 2013 un metanálisis, que incluye 7 estudios comparativos de ambas técnicas, con 700 pacientes en total. Describen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta objetiva, a favor de la técnica de DEB-TACE.

Resulta importante destacar que, al finalizar el presente estudio, 19 pacientes de los 23 candidatos a trasplante (82,6%) habían recibido el injerto, lo cual apoya la utilidad de la técnica como terapia puente. Estudios como el de Shi et al.<sup>105</sup> demuestran que el uso de terapias locorregionales, como TACE, disminuye la progresión tumoral y previenen la recurrencia post trasplante. Hay que resaltar que dos de los pacientes trasplantados presentaban un estadio Child-Pugh C al inicio del tratamiento y que uno de los casos alcanzó una mejoría funcional hepática hacia un estadio Child-Pugh B. En ambos casos la realización de DEB-TACE posibilitó el trasplante.

Además, en 7 pacientes de los 30 en situación paliativa (23,3%), la disminución del tamaño del nódulo tumoral había permitido practicar resección hepática del mismo, tras DEB-TACE. Esta tasa de resección fue similar al 20% descrito por Reyes et al.<sup>93</sup> y superior al 4,2% obtenido por Malagari et al.<sup>92</sup>

### **2.2.2. Supervivencia libre de progresión**

La mediana de supervivencia libre de progresión del estudio estuvo en torno a los 10,8 meses. La mayoría de estudios no incluyen este dato en sus resultados,<sup>61,89,94,101</sup> probablemente por la dificultad de valoración de la progresión fuera del contexto de un ensayo clínico prospectivo bien diseñado y la dificultad de comparación debido a las distintas definiciones de progresión y la variabilidad en las características de los pacientes.<sup>90</sup> Reyes et al.<sup>93</sup> describen una mediana de SLP de 13 meses y Sacco et al.<sup>102</sup> de 12,8 meses. Ambos estudios son prospectivos, con criterios de inclusión más

rigurosos (no incluyen, por ejemplo, pacientes con estadio Child-Pugh C, ni con bilirrubina sérica superior a 3 mg/dL), lo que podría justificar en parte las diferencias. Además, en el estudio de Reyes et al.<sup>93</sup> se repite la técnica de forma programada cada 2 o 3 meses en caso de respuesta parcial, con una mediana de 2 procedimientos por paciente, superior al presente estudio. Ninguno de estos dos trabajos incluye pacientes a la espera de trasplante hepático.

Burrel et al.<sup>94</sup> no describen la SLP pero sí analizan el tiempo hasta la progresión tumoral intratable que ocurre en 25 pacientes, momento en el que 24 pacientes inician tratamiento con sorafenib y uno recibe radioembolización. La mediana de tiempo hasta la progresión tumoral intratable fue de 23,3 meses, lógicamente muy superior a los datos de SLP tanto del presente estudio, como de las dos referencias mencionadas previamente, ya que, en principio, muchas progresiones locales pueden retratarse. Este dato estaría también en consonancia con los datos de supervivencia global de este estudio que se comentan en el siguiente apartado.

### 2.2.3. Supervivencia global

En cuanto a los resultados de supervivencia, la comparación con otros trabajos está dificultada, además, porque los factores pronóstico, en el contexto del DEB-TACE, están poco estudiados. Dhanasekaran et al.,<sup>61</sup> en un estudio preliminar, señalan como principales factores pronóstico en los pacientes sometidos a DEB-TACE en el contexto paliativo, el estadio de la enfermedad (a través de los distintos sistemas de clasificación), la bilirrubina mayor de 2 mg/dL y la albúmina menor de 3 g/dL.

En el presente estudio, la mediana de supervivencia ha sido de 24,5 meses, superando los 20,3 meses descritos en el estudio comparativo de Dhanasekaran et al.,<sup>58</sup> o los 22,4 meses descritos por Ferrer et al.<sup>101</sup> En otros estudios con DEB-TACE la mediana de supervivencia global fue superior, oscilando entre los 26 meses de Reyes et al.<sup>93</sup> y los 48,6 meses de Burrel et al.<sup>94</sup> Ambos estudios contemplan criterios de selección más estrictos, sin pacientes con Child Pugh C, ni bilirrubina mayor de 3 mg/dL y unos niveles superiores de albúmina, lo cual pudo contribuir a estas diferencias. El estudio de Burrel et al.<sup>94</sup> contempla, además, el retratamiento

---

programado, cada 6 meses, de los pacientes que alcanzaron respuesta completa, siendo, de hecho, el trabajo con mejores resultados de supervivencia publicado hasta la fecha.

Muchos estudios no aportan el dato de mediana de supervivencia, porque no se alcanza durante el periodo de seguimiento, pero si aportan los datos de supervivencia a 1 y 2 años, los cuales en el presente estudio fueron: 65,4% y 50,9%, respectivamente. Dhanasekaran et al.<sup>61</sup> y Reyes et al.<sup>93</sup> reportan datos de supervivencia a 1 y 2 años, muy similares al presente estudio (65% y 51%, en el primer estudio, 65% y 55% en el segundo). Otros autores obtienen porcentajes de supervivencia considerablemente superiores a los 1 y 2 años, como Valera et al.<sup>64</sup> un 92,5% y 88,9% y Malagari et al.<sup>92</sup> un 97% y 91%, respectivamente. Sacco et al.<sup>102</sup> reportan un 86,8% y Burrel et al.<sup>94</sup> un 89,9%, tras el 1º año.

En el estudio de Dhanasekaran et al.<sup>61</sup> se incluyeron un 24% de pacientes Child-Pugh C/Okuda III, con bilirrubinas superiores a 2 mg/dL y albúminas inferiores a 3 g/dL, mientras que en los de Valera et al.,<sup>64</sup> Malagari et al.<sup>92</sup> o Burrel et al.<sup>94</sup> no se incluyeron pacientes con estos factores, lo que puede influir en las diferencias en las tasas de supervivencia. Sin olvidar, no obstante que también existen otras diferencias relevantes entre los estudios que pueden afectar la supervivencia, en aspectos como la propia técnica, el número y periodicidad de los procedimientos administrados, la dosis de adriamicina utilizada o, incluso, la habilidad del equipo que trata al paciente.

Respecto a TACE convencional, cabe destacar que Llovet et al.<sup>106</sup> en el año 2002, fueron los primeros autores que demostraron un beneficio significativo en la supervivencia frente al mejor tratamiento de soporte, con medianas de supervivencia de 28,7 frente a 17,9 meses. En otros estudios con TACE convencional la supervivencia osciló entre 12,6 y 31,2 meses,<sup>107</sup> llegando incluso a 34 meses en una serie de 8.500 pacientes realizada en población asiática.<sup>107,108</sup> En general la técnica convencional, por su peor tolerancia, se ha aplicado en pacientes más seleccionados. Aunque la comparación de estudios distintos aporta la percepción de que con la técnica DEB-TACE se obtienen, en general, supervivencias superiores a TACE convencional, los estudios comparativos no han conseguido demostrar diferencias significativas entre ambas técnicas,<sup>101,102</sup> con la excepción del estudio retrospectivo de Dhanasekaran et

al.<sup>58</sup> en 2010, en el que se describen medianas de supervivencia de 20,3 meses con DEB-TACE y 9,5 meses con TACE convencional. Se trata, no obstante, de estudios con poca potencia estadística para establecer diferencias. El estudio comparativo más potente, realizado por Lammer et al.,<sup>89</sup> no incluye datos de supervivencia.

En el reciente metanálisis de Huang et al.,<sup>104</sup> se obtienen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia a 1 y 2 años, a favor de la técnica de DEB-TACE.

### **2.3. Analizar la seguridad de la técnica**

La utilización de microesferas DC Bead<sup>®</sup> en DEB-TACE ha demostrado ser una técnica segura, ya que las reacciones producidas han sido mayoritariamente de grado 1-2 según los criterios CTCAE, no se produjeron complicaciones mayores, ni muertes relacionadas directamente con el procedimiento. Burrel et al.<sup>94</sup> a pesar de sus magníficos resultados en respuesta tumoral y supervivencia, describen un 9,3% de complicaciones graves, incluyendo abscesos, colecistitis y disecciones arteriales, además de un caso de muerte relacionada con el tratamiento. Malagari et al.<sup>92</sup> describen un 4,2% de complicaciones severas, como colecistitis, absceso hepático y derrame pleural, aunque sin mortalidad asociada. Reyes et al.,<sup>93</sup> por su parte, describen toxicidad de grado 3 en un 17% de las intervenciones.

Malagari et al.<sup>96</sup> publicaron en 2011 la mayor serie retrospectiva, que evalúa la seguridad de la técnica y que incluye 237 pacientes. La incidencia de mortalidad descrita por estos autores es del 1,26%, con un 5,48% de toxicidad grado 4, en la que cabe destacar la aparición de colecistitis y fallo hepático. Apareció derrame pleural en un 3,37% de los pacientes, pero solo en un 0,42% fue de grado 3.

Se manifestó **síndrome postquimioembolización (SPQ)** en un 69,8% de los pacientes incluidos en el estudio, porcentaje inferior al 86,5-100% descrito por Malagari et al.,<sup>92,96</sup> aunque superior al 24,7% descrito por Lammer et al.<sup>89</sup> y, especialmente, al 5% del estudio de Reyes et al.<sup>93</sup> Este último autor, describe el SPQ solo en un paciente de los 20 incluidos, pero con grado 3, a diferencia del resto de estudios, con mayor

---

incidencia, pero mas leve, lo cual lleva a pensar en la posible infracomunicación de los casos leves, en dicho estudio.

El dolor abdominal fue el síntoma del SPQ más frecuente y que alcanzó mayor gravedad, al igual que en otros estudios.<sup>93,103</sup> Existen autores que relacionan la aparición de SPQ con la citolisis y necrosis tumoral; otros sin embargo, lo relacionan con una menor supervivencia.<sup>67</sup>

Como otras reacciones derivadas del procedimiento, se produjo un caso de **rash** abdominal de grado 2 en un paciente, que fue tratado mediante antihistamínicos y corticoides de uso sistémico, hasta su resolución a los 4 días. Aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado<sup>109</sup> se estableció una relación causal "*probable*" con el procedimiento, pudiendo ser tanto la doxorubicina como el contraste radiológico, el agente causal directo. Este efecto adverso también se ha descrito en algunos pacientes de los estudios de Malagari et al.,<sup>92,96</sup> con una incidencia global de 0,84%. Estos autores determinan la aparición de rash como una complicación relacionada como *posible* con el procedimiento; para su tratamiento administraron dosis bajas de corticoides hasta su resolución a los 5 días.<sup>92</sup>

Otra incidencia relevante fue el desarrollo de **anemia**, con reducción significativa del nivel de hemoglobina, aunque en un porcentaje inferior al descrito por Reyes et al.<sup>93</sup> en cuyo estudio se observó anemia de grado 1-2 en el 45% de los pacientes. Tanto la anemia, como el aumento de transaminasas, bilirrubina y alfa-fetoproteína, pueden estar relacionados con la evolución de la enfermedad de base, por lo que sería difícil establecer una relación causal con el procedimiento en sí.

Por último, aunque se ha descrito la aparición de **leucocitosis** relacionada con el procedimiento de DEB-TACE,<sup>96</sup> el aumento del nivel de leucocitos en el presente estudio, aunque significativo, no supuso que en ningún caso se sobrepasase el valor normal, de forma similar a lo descrito por Sadick et al.<sup>95</sup>

Los estudios comparativos de TACE convencional frente a DEB-TACE, han mostrado una frecuencia superior de efectos adversos con TACE convencional. Lammer

et al.<sup>89</sup> no encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos severos relacionados con el tratamiento en los primeros 30 días (muerte, incapacidad, hospitalización). Sin embargo, si hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la mayor toxicidad hepática grave y el aumento de efectos adversos sistémicos relacionados con doxorubicina (mucositis, alopecia, coloración de la piel, supresión de medula ósea), a pesar de administrar una dosis de doxorubicina considerablemente inferior. Sacco et al.<sup>102</sup> tampoco encuentran diferencias significativas en la incidencia de complicaciones mayores, pero si describen un mayor aumento de GPT sérica en las primeras 24 horas, tras TACE. Por último Ferrer et al.<sup>101</sup> describen mayor frecuencia de complicaciones, especialmente en las inmediatas y en el síndrome postquimioembolización utilizando TACE convencional.

#### **2.4. Describir otros tratamientos farmacológicos utilizados durante el proceso, constantes vitales y duración del procedimiento**

La administración de **profilaxis** antibiótica difiere de otros estudios publicados, existiendo gran variabilidad en la práctica clínica; así, mientras autores como Ferrer et al.<sup>101</sup> o Burrel et al.<sup>94</sup> no utilizan profilaxis en los pacientes incluidos en sus estudios, Malagari et al.,<sup>92,96,99</sup> administraron cefuroxima 750 mg cada 8 horas y metronidazol 500 mg en todos los pacientes. El objetivo de la profilaxis antibiótica es reducir la incidencia de infecciones y en particular de abscesos hepáticos. Burrel et al.<sup>94</sup> justifican la no utilización porque la bacteriemia puede ocurrir inmediatamente tras el procedimiento o días después, por lo que el antibiótico profiláctico no será capaz de prevenirlo. Señalar que en nuestro estudio no hubo ningún caso de absceso hepático mientras que en el de Burrel et al.<sup>94</sup> la incidencia fue del 2,9% y en el de Malagari et al.<sup>92</sup> del 1,4%. El documento de consenso publicado en 2012 por Lencioni et al.,<sup>84</sup> no establece una recomendación definitiva para su uso y deja abierta su utilización según criterio médico.

La información sobre otros fármacos administrados durante el procedimiento es escasa. Malagari et al.<sup>92,96</sup> también especifican la administración de otros fármacos (corticoides, antieméticos, antiácidos) como profilaxis, así como el uso de antiinflamatorios y opioides para aliviar el dolor presentado durante el procedimiento;

estos fármacos son similares a los administrados en el presente estudio. Por el contrario, el uso de nitroglicerina intraarterial no se ha descrito en otros artículos, siendo utilizado en el 40% de los procedimientos.

Tampoco se ha encontrado información sobre las constantes vitales ni la duración del procedimiento, en los artículos revisados.

## **2.5. Describir la duración de la estancia hospitalaria**

Ninguna reacción adversa prolongó la hospitalización, cuya mediana de duración fue de tres días. En los estudios analizados este dato fue muy variable, situándose entre 1 y 10 días.<sup>64,92,93,99</sup> Nos situamos entre los valores descritos por Reyes et al.<sup>93</sup> con una estancia media de 1 día, o Malagari et al.<sup>92</sup> con 1,2 días y, por ejemplo, los 5,9 días descritos en el estudio de Sacco et al.<sup>102</sup>

## **2.6. Analizar el entorno de utilización de DEB-TACE respecto a lo establecido en las Guías de Práctica Clínica**

Para analizar el entorno de utilización del tratamiento con DEB-TACE, se han seleccionado 4 criterios que se compararán con las Guías de Práctica Clínica (GPC) más utilizadas para el tratamiento del hepatocarcinoma.<sup>16,20,44,65</sup>

### **2.6.1. Diagnóstico**

Las recomendaciones de las Guías de la AASLD, del año 2011<sup>65</sup> y del 2001,<sup>14</sup> son las que con mayor frecuencia se reflejan en los estudios publicados, por ejemplo los de Burrel et al.<sup>94</sup> y Dhanasekaran et al.<sup>61</sup> Estas recomendaciones consideran suficiente criterio diagnóstico una prueba de imagen dinámica en el caso de lesiones mayores de 1 cm, que presentan hipervascularidad arterial con lavado en fase venosa portal. La adaptación a estas recomendaciones alcanzó el 75,5%. La actualización posterior de la Guía de la EASL, en 2012, recoge también este mismo criterio.<sup>110</sup>

Las recomendaciones del panel de expertos publicadas por Lencioni et al.<sup>84</sup> también consideran la realización como prueba de imagen de un TC o bien RM; siempre acompañado de pruebas de laboratorio para evaluar la indicación de tratamiento.

### **2.6.2. Estadificación de la enfermedad hepática**

La estadificación de los pacientes se ha realizado, en el 100% de los casos, usando los sistemas Child-Pugh y Okuda, ambos avalados por las sociedades científicas.

Los estudios previos también utilizan estos sistemas de estadificación para caracterizar a los pacientes tratados o como criterios de inclusión/exclusión, en el caso de los ensayos clínicos. Dhanasekaran et al.,<sup>61</sup> en un estudio que analiza la supervivencia según diferentes factores, relacionan con el pronóstico del paciente, las siguientes escalas de clasificación: Child-Pugh, Okuda, CLIP, MELD, BCLC y los criterios de Milan. Muchos estudios ya habían demostrado que la clasificación Child-Pugh es uno de los predictores más potentes de supervivencia tras la quimioembolización con TACE convencional.<sup>111-114</sup> Otros autores también han demostrado valor pronóstico para el estadio Okuda, en análisis multivariante.<sup>93</sup>

El ECOG, indicado en el 100% de los casos, también es un criterio habitual en la selección de pacientes, recogido en las Guías Clínicas<sup>16,44,65</sup> y reflejado en los estudios clínicos. De hecho, es otra de las variables con valor pronóstico en el estudio de Dhanasekaran et al.<sup>61</sup>

### **2.6.3. Indicación del tratamiento con DEB-TACE**

Las dos indicaciones de tratamiento, paliativo en pacientes considerados no candidatos a resección quirúrgica y como terapia puente antes de trasplante, están avaladas por las Guías Clínicas.

En cuanto a los criterios de inclusión de los pacientes, las Guías NCCN,<sup>16</sup> ESMO<sup>20</sup> y AASLD<sup>14,65</sup> consideran el estadio Child-Pugh C como un criterio de contraindicación de la técnica. Como ya se ha comentado previamente, este criterio se incumplió en un 7,6%

de los pacientes, aunque es un criterio discutido en la actualidad dada la mejor tolerancia de DEB-TACE frente a TACE convencional.<sup>93</sup> De hecho, otros autores también incluyen pacientes con estas características en sus estudios.<sup>61,99</sup>

La NCCN<sup>16</sup> considera como una contraindicación relativa el uso de DEB-TACE en pacientes con valores de bilirrubina sérica superiores a 3 mg/dL. Se ha utilizado en un 9,4% de pacientes con niveles superiores. Como se ha discutido previamente, muchos estudios han usado este límite como criterio estricto de exclusión; sin embargo, la menor distribución sistémica de doxorubicina a partir de las microesferas está ampliando las posibilidades de utilización a pacientes con enfermedad hepática mas avanzada.<sup>61,93</sup>

El resto de contraindicaciones indicadas en las Guías Clínicas han sido respetadas en el estudio: trombosis portal, fistulas, invasión extrahepática. La trombosis venosa portal, no obstante, también es un criterio discutido en la actualidad; así, Dhanasekaran et al.<sup>61</sup> y Reyes et al.<sup>93</sup> incluyeron pacientes que presentaban trombosis venosa portal y no encontraron asociación entre este factor y la supervivencia.

#### **2.6.4. Evaluación de la respuesta tumoral**

Los criterios mRECIST-EASL adoptados para evaluación de la respuesta del nódulo tumoral al tratamiento, han sido avalados por las Sociedades Científicas y reflejado en las guías de práctica clínica de la NCCN,<sup>16</sup> la EASL<sup>44</sup> y la AASLD.<sup>14,65</sup> Estas guías recomiendan la realización de una prueba de imagen como TC o RM a las cuatro semanas del procedimiento. En estas técnicas de imagen se considera necrosis a la zona de no realce y nódulo viable a las zonas de realce. Estos criterios han sido utilizados también en la mayoría de estudios que evalúan la respuesta tumoral tanto tras TACE, como DEB-TACE.<sup>89,92,93,99</sup>

La Guía de ESMO<sup>20</sup> y las últimas actualizaciones de las Guías de la EASL<sup>110</sup> y AASLD<sup>65</sup> indican como criterios de respuesta la SLP y SG, si bien los sitúan en el ámbito de los ensayos clínicos. La SG es un criterio ampliamente utilizado en los

estudios con DEB-TACE;<sup>61,93,94</sup> sin embargo la SLP es un criterio menos habitual y también sometido a mayores sesgos.<sup>90</sup>

#### **2.6.5. Documento de consenso 2012 sobre DEB-TACE.<sup>84</sup> Recomendaciones técnicas.**

La utilización inicial de la técnica DEB-TACE se basó en la experiencia previa con TACE y muchos aspectos diferían entre distintos equipos de trabajo o bien han ido evolucionando a medida que se ha ido acumulando experiencia. Fruto de esa experiencia es el documento de consenso publicado por Lencioni et al.,<sup>84</sup> en 2012, donde se establecen una serie de recomendaciones técnicas.

Algunos aspectos de este documento ya han sido comentados: la recomendación de realizar TC o bien RM como técnica diagnóstica, así como el hecho de que los autores no llegan a establecer un consenso en la utilización de profilaxis antibiótica y lo mantienen a criterio médico. La falta de uniformidad en este criterio hace que la comparación de resultados de seguridad entre diversos estudios presente aun mas incertidumbres.

Otros aspectos técnicos que cabe destacar de este documento son los siguientes:

- Dosis de carga de doxorubicina recomendada de 25–37,5 mg/ml de microesferas, equivalente a 50-75 mg/vial. En el 100% de los procedimientos del estudio se utilizó la concentración de 37,5 mg/mL.
- Dosis planificada de doxorubicina en función de la extensión del tumor. Lencioni et al.<sup>84</sup> discuten la dificultad de establecer una recomendación absoluta, ya que depende de factores tanto del paciente como del tumor. Realizan una recomendación general en función de los Criterios de Milan. En el presente estudio no se ha evaluado la dosis planificada sino la dosis administrada realmente al paciente, ya que este dato, más relevante, depende de cuando finalice la embolización, por oclusión arterial completa.
- El tamaño de las microesferas recomendado por el panel de expertos, de forma general, es el de 100-300  $\mu\text{m}$ , aunque también puede variar en función

de características individuales. Los estudios iniciales utilizaron las partículas de mayor tamaño 500-700  $\mu\text{m}$ ,<sup>64</sup> para testar su seguridad y minimizar el riesgo de daño biliar. Estudios sucesivos fueron estableciendo la seguridad de uso de partículas más pequeñas.<sup>94</sup> El presente estudio se enmarca en esta fase en la que aun no estaba definido el tamaño idóneo de microesferas a utilizar y se optó por el tamaño intermedio, de 300-500  $\mu\text{m}$ .

- Dilución antes de la inyección con 5-10 mL de contraste no iónico por cada un mL de DC Bead. En el estudio se han añadido 5 mL de contraste no iónico por cada mL de DC Bead, cumpliéndose las recomendaciones.

El panel también recomienda realizar RM o TC de control a las 2-4 semanas para evaluar la respuesta tumoral y planificar nuevas quimioembolizaciones, si sigue existiendo tumor viable, hasta que aparezca progresión intratable. Los criterios de respuesta recomendados son los mRECIST, utilizados en el presente estudio.

Por último, señalar que los autores discuten que la complejidad de la patología requiere la valoración individual de las características del paciente y el tumor, para individualizar las decisiones clínicas. Las guías de consenso pueden ayudar en la toma de decisiones, pero no sustituir el criterio médico.

## **2.7. Relacionar variables del CHC con la efectividad obtenida**

### **2.7.1. Respuesta tumoral**

La edad y el número de lesiones de los pacientes que alcanzaron RC, fue significativamente menor que en los pacientes que no obtuvieron RC. Los niveles de albúmina sérica basales fueron superiores en el grupo de RC.

Sin embargo, no se encontraron diferencias en la respuesta tumoral entre sexos, ni según el tamaño inicial de las lesiones, ni según el nivel basal de bilirrubina y alfa-fetoproteína sérica. Tampoco la indicación del tratamiento (paliativo/terapia puente) se relacionó con la respuesta tumoral obtenida.

No se ha obtenido información en la bibliografía sobre posibles factores predictores de respuesta al tratamiento con quimioembolización en el hepatocarcinoma. Dhanasekara et al.<sup>61</sup> describen, entre los factores predictores de supervivencia, los valores de albúmina, bilirrubina y AFP basales. No encuentran significación como factores predictores de supervivencia ni en la edad, ni el sexo o el tamaño tumoral. Como puede observarse, no existe relación directa entre las variables relacionadas con la respuesta tumoral en el presente estudio y las descritas previamente como predictoras de supervivencia en estos pacientes.

### **2.7.2. Supervivencia libre de progresión**

Las variables que han obtenido significación estadística al relacionarlas con la SLP han sido las siguientes: el estadio Child-Pugh (A frente a B), el estadio Okuda (I frente a II), el ECOG (0 frente a 1), el nivel de albúmina basal (mayor o menor de 3 g/dL), de bilirrubina (mayor o menor de 2 mg/dL) y la obtención de respuesta completa con la quimioembolización, frente a la enfermedad progresiva.

Aunque tampoco se ha encontrado en la literatura la descripción de factores pronóstico para la SLP, en este contexto clínico, cabe señalar la concordancia con los factores predictores de supervivencia descritos por Dhanasekaran et al.<sup>61</sup> y que serán tratados con mayor profundidad en el apartado de supervivencia global.

El nivel de AFP no alcanzó la significación estadística, aunque mostró una clara tendencia a separar grupos con distinta probabilidad de SLP. El bajo número de casos en el grupo de valores superiores a 400 ng/mL puede justificar que no se alcance esta significación.

### **2.7.3. Supervivencia global**

Las variables que han obtenido significación estadística al relacionarlas con la SG han sido las siguientes: el estadio Child-Pugh (A frente a B y A frente a C), el estadio Okuda (I frente a II y I frente a III), el ECOG (0 frente a 1), el nivel de albúmina basal (mayor o menor de 3 g/dL), de bilirrubina (mayor o menor de 2 mg/dL), de AFP (mayor

o menor de 400 ng/mL) y la obtención de respuesta completa con la quimioembolización, frente a la respuesta parcial.

Dhanasekaran et al.,<sup>61</sup> al estudiar los factores pronóstico que afectan a la supervivencia, en pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a DEB-TACE, encontraron diferencias significativas tras un análisis univariable para los siguientes factores:

- Estadiaje de la enfermedad: Child-Pugh A/B, Okuda I/II, MELD, CLIP; BCLC y criterios de Milan
- ECOG 0/1
- Analítica: bilirrubina (mayor o menor de 2 mg/dL), albúmina (mayor o menor de 3 g/dL), AFP (mayor o menor de 400 ng/mL).

No mostraron valor predictivo, en su estudio: la edad, el sexo, la etnia, la presencia de trombosis venosa portal, el tamaño tumoral, el INR, ni la creatinina sérica.

Como puede observarse, existe una concordancia absoluta entre las variables relacionadas con la SG en el presente estudio y las descritas por Dhanasekaran et al.,<sup>61</sup> con la excepción de la respuesta tumoral que no se incluyó en su estudio. Reyes et al.<sup>93</sup> identifican el estadio Okuda como factor de riesgo independiente para supervivencia. También otros estudios previos habían demostrado que la clasificación Child-Pugh es uno de los predictores mas potentes de supervivencia tras quimioembolización con TACE convencional.<sup>111-114</sup>

Cabe destacar que en el presente estudio, se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global entre los grupos de RC y RP, siendo superior para el grupo de RC. En estudios previos se evidenció la relación existente entre la respuesta tumoral, medida por criterios mRECIST y la supervivencia, tanto en el contexto del tratamiento transarterial de la enfermedad localizada, como del tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada.<sup>115,116</sup>

Se analizó la supervivencia global en función de la indicación del tratamiento, no encontrando diferencias entre los pacientes tratados con indicación paliativa y en los que estaban a la espera de TH.

A pesar de las limitaciones derivadas de su diseño observacional y retrospectivo, este estudio aporta nuevas evidencias sobre la seguridad y efectividad de la técnica de DEB-TACE con el uso de microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas con doxorubicina, en el tratamiento de los pacientes con CHC no candidatos a otros tratamientos o como terapia puente a la espera de trasplante hepático.

## **VIII. CONCLUSIONES**

## VIII. CONCLUSIONES

1. La quimioembolización hepática con microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas de doxorubicina ha demostrado ser una técnica efectiva en pacientes con hepatocarcinoma irresecable, obteniéndose tasas de respuesta objetiva del 87,5%, con un 62,5% de respuestas completas. La Supervivencia Libre de Progresión se ha situado en 10,8 meses y la Supervivencia Global en 24,5 meses.
2. La técnica de DEB-TACE, en condiciones de uso habitual, ha resultado ser una técnica segura, sin casos de mortalidad periprocedimiento ni toxicidad grave. El síndrome postquimioembolización ha sido el principal efecto adverso, con reacciones en su mayoría de grado 1-2 que se resolvieron con medicación sintomática.
3. Las indicaciones en las cuales se ha utilizado la técnica han sido el tratamiento paliativo, en pacientes con tumores grandes o multinodulares no subsidiarios de cirugía, o bien como tratamiento de mantenimiento a la espera de trasplante hepático.
4. La patología de base ha sido cirrosis en el 98,1% de los pacientes, siendo la etiología predominante el consumo crónico de alcohol, seguido de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, similares a otros estudios y relacionadas con la prevalencia geográfica.
5. En los tratamientos farmacológicos concomitantes destaca la utilización de profilaxis antibiótica en el 87,7% de los pacientes. Las constantes vitales durante el procedimiento no sufrieron cambios relevantes y el procedimiento tuvo una duración media de 92,9 minutos.
6. La duración mediana de la estancia hospitalaria ha sido de 3 días, situándose dentro del rango habitual descrito.

7. El diagnóstico, estadificación y la evaluación de la respuesta se realizó mayoritariamente de acuerdo a lo descrito en las Guías de Práctica Clínica. Las indicaciones de uso están avaladas por las sociedades científicas; sin embargo se han incluido un 5,7% de pacientes que presentaban estadio Child-Pugh C, un 9,4% con bilirrubinas superiores a 3 mg/dL y un 15,1% con albúmina inferior a 3 g/dL. Estas características contradicen alguno de los criterios de selección aconsejados en las Guías.
  
8. Las variables edad, número de nódulos tumorales y albúmina basal han mostrado relación con la obtención de respuesta tumoral completa. El estadio Child-Pugh A, el estadio Okuda I, el ECOG 0, el nivel de albúmina basal superior a 3 g/dL, de bilirrubina menor a 2 mg/dL y la obtención de respuesta tumoral completa tras la quimioembolización, se han relacionado con resultados significativamente superiores de SLP y SG. El nivel de alfa-fetoproteína inferior a 400 ng/mL también mostró relación con mayor SG.

## **VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:5-13.
2. GLOBOCAN 2008, International Agency for Research of Cancer. Actualizado: 1-2009. Visitado: 06-2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
3. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):271-85.
4. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, and López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Actualizado: 6-2009. Visitado: 07-2011. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf>
5. Chirlaque MD, Tortosa J, Valera I, López- Rojo C, Párraga E, Salmerón D, and et al. Casos y tasas de incidencia de cáncer de la Región de Murcia 1983-2003. Actualizado: 1-2009. Visitado: 03-2011. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/buscador.php?cs=incidencia&Enviar=Buscar>
6. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Actualizado: 12-2008. Visitado: 03-2011. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_cancer\\_mortalidad.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cancer_mortalidad.jsp)
7. Mortalidad por cáncer de hígado primario en España año 2008. Actualizado: 1-2009. Visitado: 07-2011. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_cancer\\_mortalidad.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cancer_mortalidad.jsp)
8. López-Abente Ortega and Pollán Santamaría, M. La situación del cáncer en España. Actualizado: 10-2006. Disponible en: <http://www.isciii.es>
9. Cirera LI, Chirlaque MD, Correa JF, García V, García-Fulgueiras AM, and Moreno, J. M. Mortalidad regional por causas del año 2008. *Boletín epidemiológico de Murcia Agosto 2010*. Actualizado: 8-2010. Visitado: 07-2011. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar&tipo=series&id=1&idsec=88>
10. Alfaro M. Indicadores de salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Actualizado: 1-2009. Visitado: 07-2011.

11. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb 15;155(4):323-31.
12. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50.
13. Ripoll C and Bañares R. Cirrosis hepática. Actualizado: 1-2008. Visitado: 04-2011. Disponible en:  
[http://www.elsevierinstituciones.com/doymaselect/ctl\\_servlet?\\_f=20111](http://www.elsevierinstituciones.com/doymaselect/ctl_servlet?_f=20111)
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36.
15. Ledro CD, Rebollo BJ, Torres DY, Carmona S, I, Gonzalez-Vilches J, Jimenez SM et al. [Descriptive study of ambulatory patients with alcohol-related liver disease in our setting]. *An Med Interna*. 2001 Nov;18(11):569-572.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Actualizado: 10-2011. Visitado: 06-2013. Disponible en:  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf)
17. van Rensburg SJ, Cook-Mozaffari P, Van Schalkwyk DJ, van der Watt JJ, Vincent TJ, Purchase IF. Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. *Br J Cancer*. 1985 May;51(5):713-726.
18. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1349-1354.
19. Vilana R, Forner A, Garcia A, Ayuso C, Bru C. [Hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging, and treatment strategy]. *Radiologia*. 2010 Sep;52(5):385-398.
20. Jelic S, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v59-64.
21. Goma AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar 21;15(11):1301-14.
22. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008 Jun;7(3):237-257.

23. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin JH, Han S, Saab S et al. Des-gamma-carboxyprothrombin, alpha-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Oct;23(10):1541-1548.
24. Forner A, Rodriguez de LC, Reig M, Rimola J, Varela M. [Early diagnosis of primary liver cancer: imaging versus genetics]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 Jul;100(7):423-429.
25. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, Collins BT, Ponder TB, Bieneman BK et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Mar;4(3):361-368.
26. CHILD CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;11-85.
27. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-649.
28. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Dec;22(11-12):1079-1089.
29. [Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Access to liver transplant, indications, controversies, prioritisation of waiting lists and quality indicators]. *Cir Esp.* 2008 Jun;83(6):290-300.
30. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut.* 2005 Mar;54(3):411-418.
31. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985 Aug 15;56(4):918-928.
32. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut.* 2002 Jun;50(6):881-885.
33. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):840-845.

34. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-338.
35. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-655.
36. Eastern Cooperative Oncology Group. Actualizado: 7-2006. Visitado: 06-2013. Disponible en: [http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html)
37. Sakamoto M. Early HCC: diagnosis and molecular markers. *J Gastroenterol.* 2009;44 Suppl 19108-111.
38. Wu YH, Cao JG, Xiang HL, Xia H, Qin Y, Huang AJ et al. Recombinant vascular basement-membrane-derived multifunctional peptide inhibits angiogenesis and growth of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 14;15(14):1744-1750.
39. Chok KS, Ng KK, Poon RT, Lo CM, Fan ST. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2009 Jan;96(1):81-87.
40. Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, Leung TW, Makuuchi M, Murthy R et al. Treatment of large and advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008 Apr;15(4):979-985.
41. Morino M, De GM, Festa V, Garrone C. Laparoscopic management of symptomatic nonparasitic cysts of the liver. Indications and results. *Ann Surg.* 1994 Feb;219(2):157-164.
42. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stephan F, Bensaid S et al. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg.* 2000 Dec;232(6):753-762.
43. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008 Apr;15(4):1001-1007.
44. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001 Sep;35(3):421-30.
45. Mahnken AH, Bruners P, Gunther RW. Techniques of interventional tumor therapy. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Sep;105(38):646-653.

46. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Cucchetti A, Bellusci R, Cordiano C et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg*. 2004 Jul;240(1):102-107.
47. Wu JY, Yang W, Cui M, Yin SS, Gao W, Wu W et al. Efficacy and feasibility of radiofrequency ablation for decompensated cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Aug 05;123(15):1967-1972.
48. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. *World J Radiol*. 2010 Nov 28;2(11):417-424.
49. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):71-81.
50. Dharancy S, Boitard J, Decaens T, Sergent G, Boleslawski E, Duvoux C et al. Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Liver Transpl*. 2007 May;13(5):665-71.
51. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2002 Sep;13(9 Pt 2):S211-S221.
52. Robles R, Marin C, Lopez-Conesa A, Capel A, Parrilla P. [Chemical embolisation before laparoscopic hepatic resection in early hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients]. *Cir Esp*. 2009 Nov;86(5):303-7.
53. Pleguezuelo M, Marelli L, Misseri M, Germani G, Calvaruso V, Xiruoachakis E et al. TACE versus TAE as therapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Oct;8(10):1623-1641.
54. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Jun;19(6):862-869.
55. Instrucciones de la preparación de doxorubicina cargada en DC Bead<sup>®</sup>. Actualizado: 1-2010. Visitado: 03-2011. Disponible en: <http://www.biocompatibles.com/products/dcbead/loading-instructions>
56. Instrucciones de uso de DC Bead<sup>®</sup>. Actualizado: 2-2011. Visitado: 11-2013. Disponible en: <http://www.biocompatibles.com>

57. Pfizer SL. Ficha técnica de Farmiblastina (doxorubicina). Actualizado: 12-2008. Visitado: 02-2013. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
58. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol*. 2010 May 01;101(6):476-480.
59. Song MJ, Park CH, Kim JD, Kim HY, Bae SH, Choi JY et al. Drug-eluting bead loaded with doxorubicin versus conventional Lipiodol-based transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a case-control study of Asian patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;23(6):521-527.
60. Song dS, Choi JY, Yoo SH, Kim HY, Song MJ, Bae SH et al. DC Bead Transarterial Chemoembolization Is Effective in Hepatocellular Carcinoma Refractory to Conventional Transarterial Chemoembolization: A Pilot Study. *Gut Liver*. 2013 Jan;7(1):89-95.
61. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Prognostic factors for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization with doxorubicin drug-eluting beads: a preliminary study. *HPB (Oxford)*. 2010 Apr;12(3):174-80.
62. Kalva SP, Iqbal SI, Yeddula K, Blaszkowsky LS, Akbar A, Wicky S et al. Transarterial chemoembolization with Doxorubicin-eluting microspheres for inoperable hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Cancer Res*. 2011 Jan;4(1):2-8.
63. Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV, Schernthaner R, Blum M, Lammer J et al. Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 May;31(3):468-476.
64. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):474-81.
65. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2.
66. Pearson AC, Steinberg S, Shah MH, Bloomston M. The complicated management of a patient following transarterial chemoembolization for metastatic carcinoid. *World J Surg Oncol*. 2008;6:125-
67. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK et al. Postchemoembolisation syndrome--tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer*. 2003 Oct 20;89(8):1423-7.

68. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010 Feb;30(1):52-60.
69. Soini Y, Virkajarvi N, Raunio H, Paakko P. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma: a potential marker of prognosis. *J Clin Pathol.* 1996 Jun;49(6):470-473.
70. Caruso ML, Valentini AM. Overexpression of p53 in a large series of patients with hepatocellular carcinoma: a clinicopathological correlation. *Anticancer Res.* 1999 Sep;19(5B):3853-3856.
71. Cheng AL, Yeh KH, Fine RL, Chuang SE, Yang CH, Wang LH et al. Biochemical modulation of doxorubicin by high-dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1998 Nov;45(24):1955-1960.
72. Cheng AL, Chuang SE, Fine RL, Yeh KH, Liao CM, Lay JD et al. Inhibition of the membrane translocation and activation of protein kinase C, and potentiation of doxorubicin-induced apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by tamoxifen. *Biochem Pharmacol.* 1998 Feb 15;55(4):523-531.
73. Choi TK, Lee NW, Wong J. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer.* 1984 Feb 01;53(3):401-405.
74. Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 1997 Oct;27(5):321-324.
75. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378-390.
76. Bayer Schering Pharma AG. Ficha técnica de Nexavar (sorafenib). Actualizado: 7-2006. Visitado: 05-2011. Disponible en:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
77. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs.* 2009;69(2):223-240.
78. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 Jun;9(6):739-745.
79. Wiedmann MW, Mossner J. Molecular Targeted Therapy of Hepatocellular Carcinoma - Results of the First Clinical Studies. *Curr Cancer Drug Targets.* 2011 May 23;

80. Abdel-Rahman O, Elsayed ZA. Combination Trans Arterial Chemoembolization (TACE) Plus Sorafenib for the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2013 Sep 18;
81. Zhu AX. New agents on the horizon in hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2013 Jan;5(1):41-50.
82. Alonso Coello P, Asensio del Barrio C, Briones Pérez de la Blanca E, Casariego Vales E, Díaz del Campo Fontecha P, and Estrada Sabadel MD. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualizado: 11-2007. Visitado: 04-2011. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html>
83. Clinical Practice Guidelines. Actualizado: 6-2011. Visitado: 06-2011. Disponible en: <http://www.easl.eu/clinical-practice-guideline>
84. Lencioni R, de BT, 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):980-985.
85. Memoria del Hospital Virgen de la Arrixaca del año 2005. Actualizado: 1-2006. Visitado: 06-2011. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=45991&idsec=347>
86. Actividad asistencial del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia del año 2008. Actualizado: 12-2008. Visitado: 06-2011. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=30588&idsec=924>
87. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.02. Actualizado: 5-2009. Visitado: 06-2013. Disponible en: <http://www.acrin.org/>
88. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-247.
89. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb;33(1):41-52.
90. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 21;100(10):698-711.

91. Chirlaque MD, Tortosa J, Valera I, Párraga E, Salmerón D, and Navarro C. Incidencia de cáncer en la Región de Murcia. Periodo 2003-2007. Actualizado: 12-2012. Visitado: 03-2013. Disponible en: <http://www.murciasalud.es>
92. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdom Imaging*. 2008 Sep;33(5):512-19.
93. Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, Azad NS, Wahlin TA, Torbenson MS et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J*. 2009 Nov;15(6):526-32.
94. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, 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.
95. Sadick M, Haas S, Loehr M, Elshwi M, Singer MV, Brade J et al. Application of DC beads in hepatocellular carcinoma: clinical and radiological results of a drug delivery device for transcatheter superselective arterial embolization. *Onkologie*. 2010;33(1-2):31-7.
96. Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, Moschouris H, Kelekis A, Dourakis S et al. Safety Profile of Sequential Transcatheter Chemoembolization with DC Bead<sup>TM</sup>: Results of 237 Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(4):774-85.
97. Forner A, Ayuso C, Isabel RM, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Med Clin (Barc)*. 2009 Feb 28;132(7):272-87.
98. Garcia-Hidalgo AM, Lanciego PC, De La Cruz PG, Velasco GJ, Pinto Varela JM, Garcia-Garcia L. [Treatment of hepatocellular carcinoma using precision transcatheter arterial chemoembolization (TACE): results of two years' experience in a general hospital]. *Radiologia*. 2010 Sep;52(5):425-431.
99. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, Kelekis A, Hall B, Dourakis S et al. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 Mar;31(2):269-80.
100. Ramia JM, Villar J, Muffak K, Medina A, Garrote D, Ferron JA. [Hepatocarcinoma in noncirrhotic liver]. *Cir Esp*. 2006 Aug;80(2):111-113.

101. Ferrer P, la Parra C, Esteban E, Vano M, Forment M, Vera A et al. [Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma]. *Radiologia*. 2011 May;53(3):246-53.
102. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P et al. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Nov;22(11):1545-1552.
103. Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;5(9):1100-8.
104. Huang K, Zhou Q, Wang R, Cheng D, Ma Y. Doxorubicin-eluting Bead versus Conventional Transarterial Chemoembolization for the Treatment of HCC: a Meta-Analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov 13;
105. Shi XJ, Jin X, Wang MQ, Wei LX, Ye HY, Liang YR et al. Outcomes of loco-regional therapy for down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011 Apr;10(2):143-150.
106. Llovet JM, Real MI, Montana 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.
107. Liapi E, Geschwind JF. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol*. 2010 May;17(5):1234-1246.
108. Takayasu K, Arai 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):461-469.
109. Algoritmo Karch-Lasagna modificado. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1994;
110. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-943.
111. Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W et al. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection--a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer*. 1998 Dec 18;79(6):601-605.

112. El KS, Gaudin JL, Abidi H, Picaud G, Rode A, Souquet JC. [Chemoembolization in hepatocellular carcinoma: multivariate analysis of survival prognostic factors after the first session]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 Aug;26(8-9):728-734.
113. Llado L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*. 2000 Jan 01;88(1):50-57.
114. Lu W, Li Y, He X, Chen Y. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of two kinds of dosages of anticancer drugs and analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology*. 2003 Nov;50(54):2079-2083.
115. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2012 Jan 01;118(1):147-156.
116. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol*. 2011 Dec;55(6):1309-1316.

## **IX. ANEXOS**

## IX. ANEXOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS					
Código de paciente					
Edad		Sexo			
Ingreso		Alta		Tratamiento previo	
Antecedentes					
Cirrosis		Alcohólica		VHC	
				VHB	Otros
HEPATOCARCINOMA					
Indicación					
Nº nódulos		Tamaño inicial del nódulo diana			
Técnica de diagnóstico				Localización	
ANALÍTICAS					
	Previa	Tras 1 mes		Posteriores a 1 mes	
Fecha					
Ascitis (Si/No)					
Encefalopatía (Si/No)					
Creatinina (mg/dL)					
Albúmina (g/dL)					
Bilirrubina Total (mg/dL)					
AP (%)					
INR					
GOT (U/L)					
GPT (U/L)					
$\alpha$ -Fetoproteína (ng/mL)					
Hemoglobina (g/dL)					
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )					
Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )					
Neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )					
ESTADIFICACIÓN					
Pre DEB-TACE: Child-Pugh		Okuda		ECOG	
Post DEB-TACE: Child-Pugh		Okuda		ECOG	
PROCEDIMIENTO					
Fecha				Dosis doxorubicina	
Premedicación					
Medicación concomitante					
Tensión Arterial				Otros	
Frecuencia Cardíaca				Duración	
Saturación Oxígeno				Tolerancia	
TOXICIDAD					
Fecha					
Tipo					
Duración					
Tratamiento					
EFECTIVIDAD					
Tamaño tras 1 mes			Tamaño posterior		
Necrosis			Necrosis posterior		
Resultado			Fecha		
Supervivencia	1m	3m	6m	12m	

Anexo I. Hoja de recogida de datos del estudio

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA														
Paciente	Edad (años)	Sexo	Cirrosis	Etiología	Indicación de DEB-TACE	Nº nódulos	Localización Nódulo diana	Servicio clínico	Hospital de procedencia	Días de ingreso	Técnica de diagnóstico	Nº DEB-TACE	Días entre DEB-TACE	Dosis doxorubicina (mg)
1	45	H	SI	CA + VHB	TH	1	LHD	DG	Otro Hospital de RM	4	TC	1		150
2	76	H	SI	VHC	Paliativo	5	LHD/LHI	CG	HUVA	3	TC, AFP	1		40
3	47	H	SI	CA + VHC	TH	1	LHD	DG	Otro Hospital de RM	4	TC	1		30
4	70	H	SI	CA + VHC	TH	1	LHD	CG	HUVA	2	TC, PAAF	1		75
5	56	H	SI	C. Alcohólica	TH	1	LHD	DG	HUVA	2	TC	1		75
6	76	M	SI	VHC	TH	3	LHD	DG	HUVA	2	US, PAAF	2	40	115
7	69	M	SI	C. Criptogénica	Paliativo	1	LHD	DG	Otro Hospital de RM	4	US convencional	2	75	102,5
8	64	M	SI	VHC	Paliativo	1	LHD	CG	Otro Hospital de RM	7	TC	1		40
9	79	H	SI	CA + VHC	Paliativo	1	LHD	CG	Otro Hospital de RM	5	TC	1		150
10	72	H	SI	H. Autoinmune	Paliativo	1	LHD	CG	Otro Hospital de RM	2	TC	2	34	150
11	73	H	SI	CA + VHC	Paliativo	1	LHI	CG	HUVA	8	TC, US	1		20
12	66	H	SI	VHB	Paliativo	9	LHD/LHI	CG	Hospital de otra CCAA	3	TC, AFP	1		50
13	54	H	SI	C. Alcohólica	TH	1	LHD	DG	HUVA	1	TC	1		75
14	64	M	SI	VHC	TH	1	LHD	CG	HUVA	3	TC	1		75
15	62	M	SI	VHB	Paliativo	1	LHD	CG	Otro Hospital de RM	4	TC, PAAF	1		60
16	73	H	SI	C. Alcohólica	Paliativo	1	LHD	DG	HUVA	2	US, PAAF	2	42	150
17	73	M	NO	Esteatosis severa	Paliativo	1	LHD	CG	HUVA	2	US contraste	1		70
18	64	H	SI	C. Alcohólica	TH	2	LHD	CG	Otro Hospital de RM	2	TC	2	90	100
19	77	M	SI	C. Criptogénica	Paliativo	1	LHD	DG	Otro Hospital de RM	4	TC, PAAF	2	120	67,5
20	77	H	SI	CA + VHB	Paliativo	2	LHD	CG	Otro Hospital de RM	5	US convencional	2	9	112,5
21	73	H	SI	C. Alcohólica	Paliativo	1	LHD	DG	Otro Hospital de RM	1	TC, US, RM	1		50
22	53	H	SI	CA + VHC	Paliativo	1	LHD	DG	Hospital de otra CCAA	7	TC, PAAF	1		75
23	58	H	SI	C. Alcohólica	TH	1	LHI	DG	HUVA	3	US, PAAF	1		150
24	62	H	SI	C. Alcohólica	TH	1	LHD	CG	HUVA	3	TC, US, RM	2	180	62,5
25	61	H	SI	C. Alcohólica	TH	4	LHD	CG	Otro Hospital de RM	3	US Doppler	2	90	112,5
26	64	H	SI	C. Alcohólica	TH	2	LHD	DG	Otro Hospital de RM	2	TC	1		60
27	66	H	SI	C. Alcohólica	Paliativo	1	LHI	DG	Otro Hospital de RM	10	US, PAAF	1		150
28	57	H	SI	CA + VHC	Paliativo	1	LHI	DG	HUVA	2	TC	1		35
29	76	H	SI	C. Alcohólica	Paliativo	1	LHD	CG	Otro Hospital de RM	3	TC, PAAF	1		150
30	47	H	SI	C. Alcohólica	Paliativo	3	LHI	CG	Otro Hospital de RM	13	TC, PAAF	2	120	85
31	73	H	SI	C. Alcohólica	Paliativo	1	LHD	DG	Otro Hospital de RM	2	TC	2	60	75

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA														
Paciente	Edad (años)	Sexo	Cirrosis	Etiología	Indicación de DEB-TACE	Nº nódulos	Localización Nódulo diana	Servicio clínico	Hospital de procedencia	Días de ingreso	Técnica de diagnóstico	Nº DEB-TACE	Días entre DEB-TACE	Dosis doxorubicina (mg)
32	77	H	SI	VHC	Paliativo	3	LHD/LHI	CG	Hospital de otra CCAA	3	TC	5	120	54
33	82	H	SI	VHB	Paliativo	1	LHD	CG	Otro Hospital de RM	9	TC, US	2	90	82,5
34	48	H	SI	CA + VHC	TH	9	LHD/LHI	DG	HUVA	4	TC, RM	2	365	62,5
35	59	H	SI	CA + VHC	TH	4	LHI	DG	Otro Hospital de RM	2	US convencional	2	30	67,5
36	54	H	SI	CA + VHC	Paliativo	1	LHD	CG	Otro Hospital de RM	4	TC, PAAF	1		150
37	65	H	SI	CA + VHB	TH	1	LHI	DG	HUVA	2	US contraste	2	280	62,5
38	71	H	SI	C. Alcohólica	Paliativo	1	LHI	CG	Otro Hospital de RM	2	US, PAAF	1		75
39	63	H	SI	C. Alcohólica	TH	8	LHD	DG	Otro Hospital de RM	2	TC, PAAF	2	60	105
40	57	M	SI	VHC	TH	1	LHI	DG	Otro Hospital de RM	2	TC, PAAF	2	30	57,5
41	50	M	SI	CA + VHC	TH	1	LHD	DG	Otro Hospital de RM	3	TC, US	1		70
42	74	H	SI	C. Alcohólica	Paliativo	1	LHD	CG	Otro Hospital de RM	2	US convencional	1		75
43	60	M	SI	C. Alcohólica	Paliativo	1	LHD	DG	HUVA	3	TC	2	30	112,5
44	38	H	SI	CA + VHB	TH	1	LHD	DG	HUVA	3	TC, PAAF	1		75
45	68	H	SI	VHC	TH	3	LHD	DG	Otro Hospital de RM	2	TC, PAAF	1		75
46	48	H	SI	C. Alcohólica	TH	3	LHD	DG	Hospital de otra CCAA	3	TC, US	3	60	70
47	71	H	SI	VHC	Paliativo	7	LHD/LHI	DG	Otro Hospital de RM	2	TC	2	90	75
48	80	H	SI	C. Alcohólica	Paliativo	1	LHD	DG	Otro Hospital de RM	2	TC	1		75
49	49	H	SI	VHB	TH	2	LHD	DG	HUVA	3	TC	1		75
50	65	H	SI	CA + VHC	TH	1	LHD	CG	Otro Hospital de RM	2	TC, PAAF	2	120	112,5
51	73	H	SI	VHB	Paliativo	3	LHI	CG	Otro Hospital de RM	3	TC, US	3	135	60
52	70	H	SI	CA + VHC	Paliativo	6	LHD/LHI	DG	HUVA	2	US contraste	1		75
53	76	H	SI	H. Autoinmune	Paliativo	2	LHD	CG	HUVA	3	TC, US, RM	1		75

H (hombre), M (mujer), C. Alcohólica (cirrosis alcohólica), VHB (infección por virus de la hepatitis B), VHC (infección por virus de la hepatitis C), CA+VHC (cirrosis alcohólica e infección por VHC), CA+VHB (cirrosis alcohólica e infección por VHB), H. Autoinmune (hepatitis autoinmune), TH (trasplante hepático), LHD (lóbulo hepático derecho), LHI (lóbulo hepático izquierdo), DG (Digestivo), CG (Cirugía General), HUVA (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca), RM (Región de Murcia), CCAA (Comunidad Autónoma), TC (tomografía computarizada), US (ultrasonidos), RM (resonancia magnética), PAAF (punción por aspiración con aguja fina).

## Anexo II. Análisis descriptivo de los pacientes del estudio

PARÁMETROS ANALÍTICOS Y CLÍNICOS BASALES																		
Paciente	Tamaño Pre DEB-TACE (cm)	Ascitis	EH	Alb	Bt	AP	INR	AFP	GOT	GPT	Hb	Plaq	Leu	Neu	Crea	Child-Pugh	Okuda	ECOG
1	4	Leve	Grado 1-2	3,6	2,3	67	1,3	21,0	68	40	14,2	71,0	4,4	1,6	0,7	B- 8 ptos	II- 1 pto	0
2	3	NO	NO	3,4	1,7	80	1,1	5,0	88	69	13,8	93,0	3,5	1,7	1,0	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
3	3,3	NO	NO	4,4	1,0	93	1,0	35,6	95	94	15,8	167,0	11,1	9,2	0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
4	5	NO	NO	4,7	0,7	87	1,0	2026,0	38	28	14,2	131,0	4,5	3,0	1,2	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
5	3	NO	NO	2,7	3,0	80	1,2	2,0	147	77	11,3	80,0	8,8	4,1	0,7	B- 8 ptos	II- 1 pto	0
6	6,5	NO	NO	4,0	1,4	70	1,3	182,8	80	62	13,2	153,0	7,3	3,1	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
7	8	NO	NO	4,0	1,3	70	1,2	4,9	41	40	11,5	60,0	2,7	1,6	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
8	2,5	NO	NO	3,1	0,3	61	1,3	5,9	96	147	11,9	83,0	3,3	1,3	0,8	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
9	6,5	NO	NO	4,0	1,5	69	1,2	311,0	80	121	15,9	203,0	7,0	4,5	0,6	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
10	15	NO	NO	3,5	4,1	95	1,0		13	15	12,7	268,0	5,9	4,2	1,1	B- 7 ptos	II- 1 pto	0
11	2,9	NO	NO	4,4	0,8	96	1,0	10,0	46	52	16,3	160,0	8,5	4,1	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
12	8	Moderada	NO	3,0	2,7	81	1,2	82558,0	174	140	14,3	154,0	4,5	2,8	1,0	B- 8 ptos	II- 2 ptos	0
13	4	NO	NO	4,6	0,7	100	1,0	54,0	19	20	7,7	185,0	7,8	5,0	0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
14	5	NO	NO	2,9	1,7	65	1,3	3225,0	94	52	11,3	48,0	2,5	1,1	0,7	A- 6 ptos	II- 1 pto	0
15	2,8	NO	NO	4,6	0,5	100	0,9	2,0	42	62	13,3	200,0	5,6	3,7	0,9	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
16	15	NO	NO	3,7	0,6	73	1,1	7,0	129	145	13,1	280,0	9,7	6,9	0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
17	7	NO	NO	4,0	0,3	100	0,8	3,0	16	15	11,7	312,0	6,6	3,7	1,3	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
18	6	NO	NO	4,3	0,5	79	1,1	5,3			11,7	155,0	6,7	3,4	1,0	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
19	3	NO	NO	3,5	2,0	89	1,2								0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
20	10	NO	NO	3,5	1,3	100	1,0	1,6	83	13	11,3	147,0	4,5	2,7	1,2	A- 5 ptos	I- 0 ptos	1
21	4	NO	NO	3,8	0,2	100	1,0	197,0	37	35	10,7	205,0	4,8	2,6	1,5	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
22	4,2	NO	NO	3,7	0,3	100	0,9	20,2	15	21	16,0	226,0	4,9	3,1	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
23	3	Leve	NO	2,9	3,4	63	1,4	2613,0	41	16	11,8	74,0	4,4	2,6	0,7	B- 9 ptos	III- 3 ptos	0
24	2	NO	NO	3,5	2,1	63	1,4	28,7	50	28					0,8	B- 7 ptos	I- 0 ptos	0
25	6,5	NO	NO	4,0	1,1	76	1,1	244,0	42	38	15,0	99,0	4,9	3,2	0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
26	5,3	Leve	NO	3,0	6,0	39	2,0	4,0	57	26	11,3	97,0	3,0	1,7	0,7	C- 10 ptos	III- 3 ptos	0
27	6,7	Moderada	NO	1,9	7,6	41	1,8	4,0	66	29	9,9	103,0	4,0	2,0	0,6	C- 11 ptos	III- 3 ptos	0
28	1,5	NO	NO	4,3	1,0	94	1,0	4,0	147	249	13,0	200,0	6,0	3,0	0,6	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
29	10	NO	NO	4,0	2,0	82,6	1,1	6319,0	339	111	13,6	361,0	6,4	4,8	0,8	A- 6 ptos	II- 1 pto	0
30	6	Moderada	NO	2,9	2,6	53	1,5	4205,0	50	45	12,4	103,0	6,2	4,5	0,6	B- 8 ptos	II- 2 ptos	0
31	3										14,4	199,0	6,3	3,3	0,6			0

PARÁMETROS ANALÍTICOS Y CLÍNICOS BASEALES																		
Paciente	Tamaño Pre DEB-TACE (cm)	Ascitis	EH	Alb	Bt	AP	INR	AFP	GOT	GPT	Hb	Pla <sub>q</sub>	Leu	Neu	Crea	Child-Pugh	Okuda	ECOG
32	1,5	NO	NO	3,9	0,8	89	1,1	10,1			15,9	107,0	5,0	2,5	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
33	8	NO	NO	4,2	2,5	88	1,1	6,0							0,8	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
34	2,5	Leve	NO	4,5	1,4	97	1,0	9,0	113	140	10,2	48,0	5,2	2,8	0,8	A- 6 ptos	II- 1 pto	0
35	2,5	NO	NO	4,4	0,4	96	1,0	53,0	81	95	12,0	161,0	6,8	4,0	0,9	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
36	3	NO	NO	4,0	0,8	82	1,1	24,1	95	85	38,0	56,0	2,5	1,0	0,9	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
37	3,7	NO	NO	4,1	1,3	94	1,0	4,0	40	39	40,0	85,0	4,0	2,4	0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
38	5	NO	NO	4,4	1,6	98	1,0	5,3							0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
39	9	NO	NO	4,5	1,1	89	1,1	4,0	62	50	14,0	108,0	5,3	3,2	0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
40	2,5	NO	NO	4,3	0,2	94	1,0	9,0	61	59	12,0	141,0	3,0	1,4	0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
41	3,7	NO	NO	2,8	1,8	33	2,4	13,1	104	32	7,1	233,0	8,9	6,4	0,8	B- 8 ptos	II- 1 pto	0
42	5	NO	NO	3,2	0,2	90	1,1	1,7	122	91					0,4	A- 6 ptos	I- 0 ptos	1
43	6	Leve	NO	2,4	1,4	54	1,5	3,0	44	32	9,4	67,0	5,1	2,6	0,5	B- 7 ptos	II- 2 ptos	1
44	4	NO	NO	4,6	0,7	87	1,1	4,0	51	40	15,1	154,0	3,5	0,8	0,6	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
45	2,6	Leve	NO	2,5	3,5	48	1,6	5,0	67	41	14,8	55,0	4,7	2,8	0,8	C- 10 ptos	III- 3 ptos	0
46	2,4	NO	NO	3,6	1,0	75	1,3	7,3	63	40	10,4	91,0	3,8	2,6	0,6	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
47	5	NO	NO	3,7	1,1	71	1,2	276,6	40	25	12,0	186,0	3,9	2,6	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
48	7	NO	NO	4,0	0,9	100	1,0	0,1	28	42	10,0	176,0	5,4	3,8	0,9	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
49	6	NO	NO	4,0	0,5	83	1,1	16,0	113	156	13,2	178,0	6,3	2,6	0,9	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
50	5	NO	NO	3,8	2,3	56	1,4	6,0	105	74	11,0	105,0	2,6	1,5	1,5	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
51	2,6	NO	NO	3,3	1,3	100	1,0	1,0	25	39	14,1	68,0	4,5	1,7	1,1	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
52	5	NO	NO	4,2	0,5	92	1,1	24,0	55	67	13,5	263,0	7,6	4,9	1,3	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
53	2	NO	NO	3,8	1,7	76	1,2	5,0	62	49	14,0	85,0	4,5	2,4	0,9	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0

EH (encefalopatía hepática), Alb (albúmina, g/dL), Bt (bilirrubina, mg/dL), AP (actividad de protrombina, %), INR (Índice Internacional Normalizado), AFP (alfa-fetoproteína, ng/mL), GOT (AST: aspartato aminotransferasa, U/L), GPT (ALT: alanino aminotransferasa, U/L), Hb (hemoglobina, g/dL), Pla<sub>q</sub> (plaquetas, x 10<sup>3</sup>/μL), Leu (leucocitos, x 10<sup>3</sup>/μL), Neu (neutrófilos, x 10<sup>3</sup>/μL), Crea (creatinina, mg/dL)

### Anexo III. Parámetros analíticos y clínicos basales

PARÁMETROS ANALÍTICOS Y CLÍNICOS TRAS EL PRIMER PROCEDIMIENTO DE DEB-TACE																	
Paciente	Ascitis	EH	Alb	Bt	AP	INR	AFP	GOT	GPT	Hb	Plaq	Leu	Neu	Crea	Child-Pugh	Okuda	ECOG
1	NO	NO	2,7	1,3	1,5	50		44	25	10,7	109	4	1,9	0,6	A- 6 ptos	II- 1 pto	0
2	NO	NO	3,4	2,5	1,3	75	2545	72	61	12,7	99	4,5	3,3	1,0	B- 7 ptos	I- 0 ptos	0
3	NO	NO	4,4	0,2	1	100				14,7	196	9,8	5,9	1,0	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
4	NO	NO	3,8	0,7	1,2	73	174	79	89	13,6	166	4,6	2,1	1,0	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
5	NO	NO	2,7	8,5	1,3	61		120	74	8,6	75	8,8	4,6	0,6	B- 9 ptos	II- 2 ptos	0
6	NO	NO	3,3	1,5	1,2	72	93	65	34	12,8	178	7,6	3,2	0,8	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
7	NO	NO	2,7	0,7	1,1	87	3	65	60	10,7	106	3,7	2,4	0,6	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
8	NO	NO	3,1	1,3	1,4	60		169	128	12,4	90	4,3	1,9	0,8	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
9	NO	NO	4,2	1	1,5	45	157	68	102	12,6	198	5,7	4,3	0,5	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
10	NO	NO	3,2	2	1,1	86		272	161	9,8	404	8,1	5,6	0,8	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
11	NO	NO	4,4	0,7	0,9	100	7	46	47	16,7	154	6,4	3,3	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
12	Leve	NO	3	2	1,3	66	114121	346	93	14,7	116	6,3	4,6	0,8	B- 8 ptos	II- 2 ptos	0
13	NO	NO	4,8	0,6	1,2	87	64	22	22	9	126	4,8	3,2	0,6	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
14	NO	NO	2,8	5,5	1,3	63				10,7	55	2,9	1,4	0,9	B- 8 ptos	II- 2 ptos	0
15	NO	NO	4,3	0,4	0,9	100	1	39	51	12,4	105	7,6	6,1	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
16	NO	NO	4	0,8	1	91		539	673	12,8	204	10	8,3	1,0	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
17	NO	NO	3,9	0,2	0,9	100	2	19	35	10,6	572	9,4	6,8	1,2	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
18	NO	NO	4	0,5	1,2	75	5,2	45	74	12,1	193	8,4	6,1	1,0	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
19																	0
20	NO	NO	3,5	1,3	1,2	72		83	13	9,1	205	5	3,2	0,8	A- 6 ptos	I- 0 ptos	1
21	NO	NO	4,7	0,2	0,9	100	175	19	17					1,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
22	NO	NO	4,5	0,6	1	100	2,5	42	148	14	247	8,1	5,6	0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
23	NO	NO	3	4,5	1,3	69	39	45	16					0,7	B- 8 ptos	II- 2 ptos	0
24	NO	NO	3,9	2,3	1,2	80	26	92	45					0,8	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
25	NO	NO												0,6			0
26	Leve	NO	2,9	7,7	2,2	33	3,3	364	227	8,5	104	6,1	3,7	1,1	C- 10 ptos	III- 3 ptos	0
27	NO	NO								9,7	86	6,1	4,2	0,6			
28							5							0,6			0
29	NO	NO	2,6	3	1,3	69	3603	253	141	10,8	293	8,7	3,6	1,2	B- 8 ptos	II- 2 ptos	0
30	NO	NO	3,2	1,8	1,2	73	655	63	52					1,0	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
31	NO	NO	4,7	0,4	1,2	62	8,6							0,9	B- 7 ptos	II- 1 pto	0
32														1,0			0
33	NO	NO	3,5	0,9	1,1	82	15	54	61	12,1	99	2,8	1,8	1,0	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0

PARÁMETROS ANALÍTICOS Y CLÍNICOS TRAS EL PRIMER PROCEDIMIENTO DE DEB-TACE																	
Paciente	Ascitis	EH	Alb	Bt	AP	INR	AFP	GOT	GPT	Hb	Plaq	Leu	Neu	Crea	Child-Pugh	Okuda	ECOG
34	NO	NO	4,3	3,3	1	100	9	233	243	9,4	50	6,8	2,8	0,6	B- 7 ptos	II- 1 pto	0
35	NO	NO	4,2	0,6	1,1	84	410	90	107	12,8	202	8,8	5,6	0,9	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
36	NO	NO	4,1	1,1	1,2	77	16	79	70	12	43	1,9	1	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
37														0,8			0
38	NO	NO	4,5	1,3	1	100	6,3							0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
39	NO	NO	4,1	2,1	1	89	3	69	72	12,8	105	3,1	1,6	0,6	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
40	NO	NO	3,8	0,9	1,1	77	10,4			10	238	3,8	2	0,7	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
41	NO	NO	3,7	1,2	1,5	58	309,3	112	103	14,9	185	7,8	3,9	0,8	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
42	NO	NO	4,1	0,8	1	100	3							1,5	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
43	NO	NO	2,7	1,4	1,5	47	54	41	19	9,3	173	5,5	2	0,5	B- 7 ptos	II- 1 pto	1
44	NO	NO												0,6			0
45	NO	NO	2,7	3,5	1,6	48								0,8	B- 9 ptos	II- 2 ptos	0
46	NO	NO												0,6			0
47	NO	NO											0,3	0,8			0
48																	0
49	NO	NO	4,2	0,6	1,2	76		117	143	13,1	157	9,1	2,4	0,9	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
50	NO	NO	3,6	1,1	1,2	78	7,1	52	23	10	81	2,5	1,3	1,3	A- 5 ptos	II- 1 pto	0
51	NO	NO	3,3	1,1	1,4	59	30	61	50	11,2	64	3,6	1,8	0,6	A- 6 ptos	I- 0 ptos	0
52	NO	NO	4,9	1,1	1,2	76		19	24	13,6	199	8	5,1	1,2	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0
53	NO	NO	3,6	1,3	1,2	76	5	64	44	14	59	3,7	2,1	0,9	A- 5 ptos	I- 0 ptos	0

EH (encefalopatía hepática), Alb (albúmina, g/dL), Bt (bilirrubina, mg/dL), AP (actividad de protrombina, %), INR (Índice Internacional Normalizado), AFP (alfa-fetoproteína, ng/mL), GOT (AST: aspartato aminotransferasa, U/L), GPT (ALT: alanino aminotransferasa, U/L), Hb (hemoglobina, g/dL), Plaq (plaquetas, x 10<sup>3</sup>/μL), Leu (leucocitos, x 10<sup>3</sup>/μL), Neu (neutrófilos, x 10<sup>3</sup>/μL), Crea (creatinina, mg/dL), RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EP (enfermedad progresiva), TH (trasplante hepático).

**Anexo IV.** Parámetros analíticos y clínicos tras el primer procedimiento de DEB-TACE

EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL PROCEDIMIENTO																			
Nº paciente	Nº nódulos	Nº DEB-TACE	Tamaño previo (cm)	Tamaño 1ª DEB-TACE (cm)	Necrosis (%)	Nuevas lesiones	Respuesta tumoral mRECIST	Eventos durante el estudio	Estado al final del estudio	SLP (días)	SG (días)	Orden DEB-TACE	Medicación concomitante	SPQ	CTCAE Dolor	CTCAE Fiebre	CTCAE Náuseas	CTCAE Vómitos	Otras
1	1	1	4	3	80	NO	RP	TH	UC	137	570	1ª	Amoxicilina/ clavulánico, nitroglicerina	SI	I				
2	5	1	3	2,8	100	NO	RP	Exitus	Exitus	591	591	1ª	Ceftriaxona	NO					
3	1	1	3,3	2	100	NO	RC	TH	UC	53	510	1ª	Ceftriaxona	NO					
4	1	1	5	4,7	100	NO	RC	UC	UC	365	365	1ª	Ceftriaxona, midazolam, nitroglicerina	NO					
5	1	1	3	2,2	100	NO	RC	TH	UC	92	690	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	SI		I			
6	1	2	6,5	7,3	90	NO	RP	Progresión	Exitus	239	239	1ª	Ceftriaxona	SI	II	I	II		
												2ª	Ceftriaxona	SI	II	I			
7	1	2	8	6,6	100	NO	RC	Progresión	UC	459	630	1ª	Ceftriaxona, midazolam, nitroglicerina	SI	I	I	I		
												2ª	Nitroglicerina	SI	I	I	II	I	
8	1	1	2,5	2,5	100	NO	RC	Resección	UC	40	1020	1ª	Ceftriaxona, midazolam	SI		I			
9	1	1	6,5	7,3	60	SI	RP	Exitus	Exitus	102	102	1ª	NO	SI	I	II			
10	1	2	15	15	80	NO	RP	Exitus	Exitus	200	200	1ª	Ceftriaxona, midazolam	SI	I	I			
												2ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	SI		I			
11	1	1	2,9	2	100	NO	RC	Resección	UC	132	420	1ª	Ceftriaxona	SI	I	I			
12	9	1	8	4,5	100	SI	EP	Progresión	Exitus	222	222	1ª	Nitroglicerina	SI	I				
13	1	1	4	3,2	100	NO	RC	TH	UC	96	600	1ª	Ceftriaxona, midazolam	NO					
14	1	1	5	3,5	80	NO	RP	TH	Exitus	48	96	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina, morfina, midazolam	SI	III				
15	1	1	2,8	1,8	100	NO	RC	Resección	UC	76	510	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina, ondansetrón	SI	III	I	II		
16	2	2	15	15	80	NO	RP	Exitus	Exitus	270	270	1ª	Ceftriaxona, morfina	SI	I	II	II		
												2ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	SI	I				
17	1	1	7	5,9	100	NO	RC	Resección	UC	66	300	1ª	Ceftriaxona	SI	I				
18	2	2	6	5,4	100	NO	RC	TH	UC	229	780	1ª	Ceftriaxona,	SI	I				

EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL PROCEDIMIENTO																			
Nº paciente	Nº nódulos	Nº DEB-TACE	Tamaño previo (cm)	Tamaño 1ª DEB-TACE (cm)	Necrosis (%)	Nuevas lesiones	Respuesta tumoral mRECIST	Eventos durante el estudio	Estado al final del estudio	SLP (días)	SG (días)	Orden DEB-TACE	Medicación concomitante	SPQ	CTCAE Dolor	CTCAE Fiebre	CTCAE Náuseas	CTCAE Vómitos	Otras
													nitroglicerina						
												2ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	SI	I				
19	1	2	3	2,6	100	NO	RC	Progresión	Exitus	409	409	1ª	Ceftriaxona, midazolam, nitroglicerina	SI	I				
												2ª	Ceftriaxona, midazolam, nitroglicerina	NO					
20	2	2	10	14	70	SI	EP	Progresión	Exitus	39	353	1ª	Ceftriaxona	SI	I	II			
												2ª	Ceftriaxona	SI	I				
21	1	1	4	2,9	100	NO	RC	UC	UC	600	600	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	NO					
22	1	1	4			NO		Resección	UC	38	365	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina, midazolam	SI	II	I			
23	1	1	3			NO		Exitus	Exitus	132	132	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	SI	I		II		
24	1	2	2	1,3	100	NO	RC	Progresión	UC	325	420	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	SI		I			
												2ª	Ceftriaxona	NO					
25	4	2	6,5	5,3	100	SI	RC	TH	Exitus	89	430	1ª	Ceftriaxona, ketorolaco	SI		I			
												2ª	Ceftriaxona	SI	I		II		
26	2	1	5,3	5,2	100	NO	RC	TH	UC	31	150	1ª	Ceftriaxona	NO					
27	1	1	6			NO		Exitus	Exitus	27	27	1ª	Ceftriaxona	SI	I	I			
28	1	1	1,5	1,2	100	NO	RC	UC	UC	510	510	1ª	Ceftriaxona	SI	I				
29	1	1	10			NO		Exitus	Exitus	67	67	1ª	Ondansetrón	SI	II	I	II		
30	3	2	6	6	70	SI	EP	Progresión	Exitus	138	237	1ª	NO	SI	I				Rash
												2ª	NO	NO					
31	1	2	3	2	100	NO	RP	Progresión	UC	535	720	1ª	Ceftriaxona, midazolam, nifedipino	NO					
												2	Ceftriaxona	NO					
32	3	5	1,5	1,5	100	SI	EP	Progresión	UC	715	780	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	NO					
												2ª	NO	NO					
												3ª	Amoxicilina/clavulánico,	NO					

EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL PROCEDIMIENTO																			
Nº paciente	Nº nódulos	Nº DEB-TACE	Tamaño previo (cm)	Tamaño 1ª DEB-TACE (cm)	Necrosis (%)	Nuevas lesiones	Respuesta tumoral mRECIST	Eventos durante el estudio	Estado al final del estudio	SLP (días)	SG (días)	Orden DEB-TACE	Medicación concomitante	SPQ	CTCAE Dolor	CTCAE Fiebre	CTCAE Náuseas	CTCAE Vómitos	Otras
													nitroglicerina						
												4ª	Ceftriaxona	NO					
												5ª	Ceftriaxona	NO					
33	1	2	8	7,5	80	NO	RP	Resección	Exitus	185	373	1ª	Ceftriaxona, metamizol	SI	II	I			
												2ª	Ceftriaxona	NO					
34	9	2	2,5	2,5	100	NO	RP	TH	UC	614	720	1ª	Ceftriaxona	NO					
												2ª	Ceftriaxona, midazolam, nitroglicerina	SI	II	I	II	I	
35	4	2	2,5	0,8	100	NO	RC	TH	Exitus	112	294	1ª	NO	NO					
												2ª	NO	NO					
36	1	1	3	3	100	NO	RC	UC	UC	365	365	1ª	Ceftriaxona	SI	II		I		
												1ª	NO	NO					
37	1	2	3,7	2,8	100	NO	RC	TH	UC	312	600	2ª	Ceftriaxona, midazolam, nitroglicerina	SI	I				
38	1	1	5	3,3	100	NO	RC	Resección	UC	50	450	1ª	Ceftriaxona	SI	I		II		
39	8	2	9	9	100	NO	RC	TH	Ultimo contacto	148	510	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	SI	I		II	I	
												2ª	Ceftriaxona, ondansetrón	SI	II		II		
40	1	2	2,5	1,9	100	NO	RC	TH	Exitus	106	735	1ª	Ceftriaxona	NO					
												2ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	NO					
41	1	1	3,7	2,5	100	NO	RC	TH	Exitus	363	511	1ª	Ceftriaxona	NO					
42	1	1	5	5	85	NO	RP	Exitus	Exitus	297	297	1ª	Ceftriaxona, midazolam, fentanilo, ranitidina, metoclopramida	SI	I	II			
43	1	2	6	6	100	NO	RC	Exitus	Exitus	61	61	1ª	Ceftriaxona	SI		II			
												2ª	Ceftriaxona	NO					
44	1	1	4	3,2	100	NO	RC	TH	UC	274	1140	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina, morfina, midazolam	SI	II	I			
45	3	1	2,6			NO		TH	Exitus	16	320	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	NO					
46	3	3	2,4	1,7	80	NO	RP	TH	UC	314	540	1ª	Ceftriaxona,	SI		I			

EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL PROCEDIMIENTO																			
Nº paciente	Nº nódulos	Nº DEB-TACE	Tamaño previo (cm)	Tamaño 1ª DEB-TACE (cm)	Necrosis (%)	Nuevas lesiones	Respuesta tumoral mRECIST	Eventos durante el estudio	Estado al final del estudio	SLP (días)	SG (días)	Orden DEB-TACE	Medicación concomitante	SPQ	CTCAE Dolor	CTCAE Fiebre	CTCAE Náuseas	CTCAE Vómitos	Otras
													midazolam, nitroglicerina						
												2ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	NO					
												3ª	Nitroglicerina, midazolam	NO					
47	7	2	5	6	100	NO	RC	Exitus	Exitus	292	292	1ª	Ceftriaxona	NO					
												2ª	Ceftriaxona, nitroglicerina, midazolam, ondansetrón	SI		I			
48	1	1	7	6	100	NO	RC	Exitus	Exitus	260	260	1ª	Ceftriaxona, midazolam	NO					
49	2	1	6	4,7	100	NO	RC	TH	UC	158	1140	1ª	Ceftriaxona, midazolam	NO					
												1ª	Amoxicilina/clavulánico	SI		I			
50	1	2	5	4,5	100	NO	RC	TH	UC	316	420	2ª	Ceftriaxona, morfina, fentanilo, ketamina, metamizol, ranitidina	NO					
												1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	NO					
51	3	3	3,2	3,2	80	SI	EP	UC	UC	420	420	2ª	Ceftriaxona	NO					
												3ª	Ceftriaxona	SI		I			
52	6	1	5,8	3	80	NO	EP	Progresión	UC	100	390	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina	NO					
53	2	1	2	1	100	NO	RC	Progresión	Exitus	296	325	1ª	Ceftriaxona, nitroglicerina, midazolam, metamizol	NO					

TH (trasplante hepático), SG (supervivencia global), SLP (supervivencia libre de progresión), UC (último contacto)

**Anexo V. Efectividad y seguridad del procedimiento**

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular es uno de los tumores hepatobiliares más comunes.<sup>1</sup> La incidencia depende del sexo, la raza y la localización geográfica, siendo más común en hombres de edad avanzada.<sup>2</sup> El factor de riesgo clínico más importante para el desarrollo de hepatocarcinoma es la cirrosis hepática, siendo las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y/o virus de la hepatitis C y el alcoholismo crónico, las etiologías desencadenantes más frecuentes.<sup>3</sup> Se trata de un tumor muy agresivo que suele diagnosticarse en estadios avanzados, cuando las terapias curativas, como la resección o el trasplante hepático, no son aplicables.<sup>4</sup> La quimioembolización transarterial hepática con microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas con doxorubicina (DEB-TACE) consiste en una alternativa terapéutica novedosa que promete mejorar la supervivencia en los pacientes en situación paliativa, con carcinoma hepatocelular no candidato a cirugía o como terapia puente para los pacientes en lista de espera de donante para trasplante hepático.<sup>4,5</sup> Por ello el objetivo principal de este estudio es determinar la efectividad de la técnica de DEB-TACE en términos de tasa de respuesta tumoral, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Los objetivos secundarios son: analizar la seguridad de la técnica, describir las situaciones clínicas en las cuales se ha utilizado la técnica, analizar otros tratamientos farmacológicos utilizados durante el proceso, constantes vitales, duración del procedimiento, duración de la estancia hospitalaria, analizar las diferencias encontradas en el entorno de utilización de DEB-TACE respecto a lo establecido en las Guías de Práctica Clínica, y relacionar variables del hepatocarcinoma con la efectividad obtenida con el procedimiento de DEB-TACE.

## MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional. La población de estudio corresponde a todos los pacientes tratados mediante DEB-TACE desde Octubre de 2006, hasta Abril de 2010.

La respuesta tumoral se valoró siguiendo los criterios de la European Association for the Study of the Liver (EASL)<sup>6</sup> y los modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST).<sup>7</sup> Se determinó la SG desde el primer tratamiento hasta muerte por cualquier causa, los datos han sido censurados a fecha de fin del estudio o último contacto. La SLP se determinó desde el primer tratamiento hasta evidencia de progresión o muerte por cualquier causa, los datos han sido censurados a fecha de fin del estudio, último contacto, trasplante hepático o resección quirúrgica. La seguridad de

la técnica se determinó mediante el registro y clasificación de las reacciones adversas producidas tras el procedimiento mediante la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).<sup>8</sup> Se analizó la adecuación a las Guías de la National Comprehensive Cancer Network,<sup>5</sup> American Association for the Study of Liver Diseases,<sup>4</sup> Sociedad Europea de Medicina Oncológica<sup>9</sup> y EASL.<sup>6,10</sup>

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se trataron 53 pacientes, el 81,1% eran hombres, la mediana de edad fueron 65 años. Como características basales el 98,1% de la población presentaba cirrosis, el 35,8% cirrosis etanólica y 15,1% cirrosis por infección crónica por virus de la hepatitis C. El 75,5% eran Child-Pugh A, el 71,7% eran Okuda I y el 94,3% presentaban ECOG 0. El 43,4% de los pacientes estaban a la espera de trasplante hepático y en el 56,6% el objetivo del tratamiento fue paliativo. Se obtuvo respuesta objetiva del 87,5%, siendo la respuesta completa del 62,5% según los criterios mRECIST-EASL. La mediana de SG fue de 735 días (IC 95%: 351,9-1118,1 días). La SG a los 1, 2 y 3 años fue del 65,4%, 50,9% y 42,5%, respectivamente. La mediana de SLP fue de 325 días (IC al 95%: 220,5-429,5 días). La SLP al año de iniciar el tratamiento fue del 46,9%. No hubo exitus ni complicaciones mayores asociadas al procedimiento. Apareció síndrome postquimioembolización (SPQ) en el 69,8% de los pacientes, siendo el dolor abdominal y la fiebre de grado 1, según la escala CTCAE, los síntomas más frecuentes. Se administró profilaxis antibiótica en el 87,7% de los pacientes. La tensión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno se mantuvieron en límites normales. La duración media del procedimiento fue de 92,9 minutos. La mediana de hospitalización fue de 3 días [1-13]. Se encontró relación en la obtención de respuesta completa respecto a la variable edad ( $p = 0,047$ ), el número de lesiones tumorales ( $p = 0,035$ ), el nivel de albúmina sérica inicial ( $p = 0,033$ ). La SLP fue mayor en los pacientes con Child-Pugh A vs B ( $p = 0,023$ ) y vs C ( $p < 0,001$ ), Okuda I vs II ( $p = 0,006$ ) y vs III ( $p < 0,001$ ), ECOG 0 vs 1 ( $p = 0,004$ ), albúmina  $> 3\text{g/dL}$  ( $p = 0,019$ ), bilirrubina  $< 2\text{mg/dL}$  ( $p = 0,021$ ), respuesta completa vs enfermedad progresiva ( $p = 0,009$ ). La SG fue mayor en los pacientes con Child-Pugh A vs B ( $p = 0,043$ ) y vs C ( $p = 0,012$ ), Okuda I vs II ( $p = 0,001$ ) y vs III ( $p < 0,001$ ), ECOG 0 vs 1 ( $p = 0,011$ ), alfa-fetoproteína  $< 400\text{ ng/mL}$  ( $p = 0,025$ ), albúmina  $> 3\text{g/dL}$  ( $p < 0,001$ ), bilirrubina  $< 2\text{mg/dL}$  ( $p = 0,016$ ), respuesta completa vs respuesta parcial ( $p = 0,014$ ).

## CONCLUSIONES

La quimioembolización hepática con microesferas DC Bead<sup>®</sup> cargadas de doxorubicina ha demostrado ser una técnica efectiva en pacientes con hepatocarcinoma irreseccable, obteniéndose tasas de respuesta objetiva del 87,5%, con un 62,5% de respuestas completas. La SLP se ha situado en 10,8 meses y la SG en 24,5 meses. La técnica de DEB-TACE, en condiciones de uso habitual, ha resultado ser una técnica segura, sin casos de mortalidad periprocedimiento ni toxicidad grave. El SPQ ha sido el principal efecto adverso, con reacciones en su mayoría de grado 1-2 que se resolvieron con medicación sintomática. Las indicaciones en las cuales se ha utilizado la técnica han sido el tratamiento paliativo o bien como tratamiento de mantenimiento a la espera de trasplante hepático. La patología de base ha sido cirrosis en el 98,1% de los pacientes, siendo las etiologías predominantes el consumo crónico de alcohol, seguido de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, similares a otros estudios.<sup>11</sup> En los tratamientos farmacológicos concomitantes destaca la utilización de profilaxis antibiótica como otros autores.<sup>12</sup> Las constantes vitales no sufrieron cambios relevantes y el procedimiento tuvo una duración media de 92,9 minutos. La duración mediana de la estancia hospitalaria se encuentra dentro del rango habitual descrito en otros estudios.<sup>12,13</sup> El diagnóstico, estadificación y la evaluación de la respuesta se realizó mayoritariamente de acuerdo a lo descrito en las Guías de Práctica Clínica. Las variables edad, número de nódulos tumorales y albúmina basal han mostrado relación con la obtención de respuesta tumoral completa.

El estadio Child-Pugh A, el estadio Okuda I, el ECOG 0, el nivel de albúmina basal superior a 3 g/dL, de bilirrubina menor a 2 mg/dL y la obtención de respuesta tumoral completa tras la quimioembolización, se han relacionado con resultados significativamente superiores de SLP y SG. El nivel de alfa-fetoproteína inferior a 400 ng/mL también mostró relación con mayor SG.

**PALABRAS CLAVE:** hepatocarcinoma, quimioembolización transarterial, doxorubicina, microesferas, respuesta tumoral, supervivencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:5-13.

2. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-S16.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Actualizado: 10-2011. Visitado: 06-2013. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf)
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001 Sep;35(3):421-30.
7. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):52-60.
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.02. Actualizado: 5-2009. Visitado: 06-2013. Disponible en: <http://www.acrin.org/>
9. Jelic S, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v59-64.
10. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-943.
11. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb;33(1):41-52.
12. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdom Imaging*. 2008 Sep;33(5):512-19.
13. Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, Azad NS, Wahlin TA, Torbenson MS et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting

beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J.* 2009 Nov;15(6):526-32.