

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Supervivencia de pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con TACE en el Hospital Universitario de Basurto

Egilea /Autor:
Jon Colina Cárcamo
Zuzendaria / Director/a:
José Luis Del Cura Rodríguez

© 2018, Jon Colina Cárcamo

GRADU AMAIERAKO LANA / TRABAJO FIN DE GRADO

UPV/EHUren GORDAILU DIGITALEAN (ADDIn) ARGITARATZEKO BAIMENA

AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UPV/EHU (ADDI)

GRALaren izenburua / Título del TFG:

Supervivencia de pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con TACE en el Hospital Universitario de Basurto

1. IKASLEA / ALUMNO

<u>Izen-abizenak/Nombre Apellidos</u> Jon Colina Cárcamo	<u>NAN/DNI</u> 79006532Z
<u>Gradua/Grado</u> Medicina	<u>Ikasturtea/Curso Académico</u> 6º

2. GRALaren ZUZENDARIA / DIRECTOR DEL TFG

<u>Izen-abizenak/Nombre Apellidos</u> Jose Luis Del Cura Rodríguez
<u>Saila/Departamento</u> Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Basurto

Behean sinatzen dutenak: / **Los abajo firmantes:**

EZ DUTE BAIMENIK EMATEN / NO AUTORIZAN

BAIMENA EMATEN DUTE/ AUTORIZAN

GRAL hau Unibertsitatearen Erakunde-biltegian (ADDIn) gordetzeko, **LIBREKI KONTSULTATU** ahal izateko, **honako modalitate honetan:** / El depósito de este TFG en el Repositorio Institucional de la Universidad (ADDI) para ser consultado en **ACCESO ABIERTO**, en la modalidad siguiente:

Oharra: Zentroak ezarritako gutxieneko nota gainditu duten GRALak argitaratuko dira soilik.

Nota: Solo se publicarán los TFG que hayan superado la nota de corte establecida por el Centro.

(adierazi X batekin zer modalitate aukeratu duzun/ marca con una X la modalidad elegida)

1 <input checked="" type="checkbox"/>	© Eskubide guztiak gordeta/ Con todos los derechos reservados
2 <input type="checkbox"/>	Creative Commons lizentzia honekin / Con la licencia Creative Commons
	<input type="checkbox"/> Aitortu /Reconocimiento (cc by)
	<input type="checkbox"/> Aitortu – PartekatuBerdin /Reconocimiento – Compartirlgual (cc by-sa)
	<input type="checkbox"/> Aitortu – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-SinObraDerivada (cc by-nd)
	<input type="checkbox"/> Aitortu – EzKomertziala / Reconocimiento-NoComercial (cc by-nc)
	<input type="checkbox"/> Aitortu – EzKomertziala – PartekatuBerdin /Reconocimiento-NoComercial-Compartirlgual (cc by-nc-sa)
	<input type="checkbox"/> Aitortu – EzKomertziala – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (cc by-nc-nd)
Informazio gehiago/ Mas información: http://es.creativecommons.org/blog/licencias/	

Leioan,2018....(ko)apirila.....aren18.....a / En Leioa, a18..... deabril..... de2018.....

Ikaslea/ Estudiante  Stua./ Fdo.	GRALaren Zuzendaria / Director del TFG  Stua./ Fdo.
---	---

GRALaren ZUZENDARIAREN AMAIERAKO TXOSTENA /
INFORME FINAL DEL DIRECTOR/A DEL TFG

**Supervivencia de pacientes con carcinoma
hepatocelular tratados con TACE en el Hospital
Universitario de Basurto**

Egilea/Autor:

Jon Colina Cárcamo

Zuzendaria/Director:

Jose Luis Del Cura Rodríguez

Kalifikazioa/ Calificación:

Zenbakiaz/ En número (0-10)	9
Letraz/ En letra	nueve

Zuzendariaren Oharrak eta balorazioak /

Consideraciones y valoraciones del Director:

Se trata de un estudio retrospectivo sobre los resultados del uso de la TACE en el entorno del HU Basurto. El diseño es correcto, la bibliografía actualizada, el estudio estadístico es adecuado y las conclusiones y la discusión se corresponden con lo observado.

Lekua eta data / Lugar y fecha:

En Bilbao a 18 de Abril de 2018.

Bilbon, 2018ko Apirilaren 18an

Firmado/lzenpea:

GRALeko zuzendaria / Director/a del TFG



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CARCINOMA HEPATOCELULAR	1
1.1.1. Epidemiología	1
1.1.2. Etiopatogenia	1
1.1.3. Diagnóstico	2
1.1.4. Estadificación y pronóstico	4
1.1.5. Tratamiento	7
1.1.5.1. Resección quirúrgica	7
1.1.5.2. Trasplante hepático	8
1.1.5.3. Ablación	9
1.1.5.4. Quimioembolización (TACE)	10
1.1.5.5. Sorafenib	10
1.2. QUIMIOEMBOLIZACIÓN (TACE)	11
1.2.1. Técnica	11
1.2.2. Complicaciones	13
1.2.3. Evidencia	14
2. OBJETIVOS	15
2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	15
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	15
3. MATERIAL Y MÉTODOS	15

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	15
3.1.1. Criterios de inclusión	16
3.1.2. Criterios de exclusión	16
3.1.3. Pacientes	16
3.1.4. Materiales	17
3.1.5. Análisis estadístico	18
4. RESULTADOS	19
4.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	19
4.1.1. Supervivencia total tras tratamiento con TACE	19
4.1.2. Supervivencia en función del tipo de tratamiento recibido	21
4.1.3. Supervivencia en función del número de sesiones recibidas	22
4.2. ANÁLISIS DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD	24
5. DISCUSIÓN	25
5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	29
6. CONCLUSIONES	30
7. BIBLIOGRAFÍA	30

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CARCINOMA HEPATOCELULAR

1.1.1. Epidemiología

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente. Actualmente constituye la sexta neoplasia más frecuente del mundo y la tercera causa de muerte por cáncer. Su distribución mundial es muy heterogénea y está estrechamente relacionada con la prevalencia variable de los diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad. La incidencia es máxima en el Sudeste Asiático y África Subsahariana, donde excede los 15 casos/100.000 hab/año. La mayoría de casos en esa zona son en relación con el virus de la hepatitis B (VHB). El sur de Europa, incluyendo España, presenta una incidencia intermedia, de 5-10 casos/100.000 hab/año. Finalmente, la menor incidencia se encuentra en el norte de Europa y América, de aproximadamente 5 casos/100.000 hab/año. En estas zonas tienen un papel predominante la infección por virus de la hepatitis C (VHC) y el alcoholismo¹.

En España, el VHC constituye en el momento actual el principal factor de riesgo asociado a la aparición de CHC y existen evidencias de que la incidencia de éste ha aumentado en los últimos años¹.

1.1.2. Etiopatogenia

El CHC aparece predominantemente en pacientes con enfermedad hepática crónica que han desarrollado una cirrosis hepática y diversos estudios han constatado que en la actualidad la aparición de CHC es una de las causas de muerte más frecuentes de esta población¹.

El riesgo de CHC varía según el grado de afectación hepática, siendo menor al 1% anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis significativa, incrementándose al 3-7% anual cuando el paciente desarrolla cirrosis. Por lo tanto, el riesgo relevante se adquiere al establecerse la cirrosis hepática. Además de los factores de riesgo más frecuentes (hepatitis B y C, y alcoholismo), cualquier enfermedad que pueda dar lugar a una cirrosis hepática (hemocromatosis hereditaria, cirrosis biliar primaria,

hepatitis autoinmune) debe considerarse un factor de riesgo para CHC. En nuestro medio, más del 80% de los pacientes afectados de CHC presentan una cirrosis hepática subyacente¹.

La prevención eficaz de la muerte por CHC debe conseguirse evitando la adquisición de factores de riesgo. La vacuna frente al VHB ha demostrado su eficacia, mientras que la infección por VHC, el consumo de alcohol, la ingesta de aflatoxina, o el síndrome metabólico, pueden prevenirse mediante campañas dirigidas a mejorar las condiciones socio-sanitarias de los ciudadanos y promoción de hábitos de vida saludables. Si el factor de riesgo ya se ha adquirido, la única opción preventiva es evitar la progresión a cirrosis mediante la administración de tratamiento antiviral y el abandono de los hábitos que implican riesgo aumentado. Por tanto, la prevención primaria del CHC es la medida más eficaz¹.

1.1.5. Diagnóstico

La única posibilidad de aplicar tratamiento con intención curativa es diagnosticando la enfermedad en una fase asintomática, y esta opción solo es factible si se efectúa un cribado de la población de riesgo, siendo candidatos todos los pacientes con cirrosis independientemente de su etiología¹.

Las técnicas de cribado se dividen en radiológicas y serológicas. La prueba radiológica recomendada es la ecografía abdominal (US), pues se trata de una técnica no invasiva, aceptada por la población, con una sensibilidad del 60-80% y una especificidad superior al 90% para la detección precoz de CHC. Además, si se realiza por personal experto, se considera actualmente la técnica de cribado más adecuada para la detección precoz de CHC¹.

Respecto a las pruebas serológicas, se dispone de multitud de marcadores tumorales, de los cuales, el AFP ha sido el más evaluado. Sin embargo, la AFP ha demostrado un bajo rendimiento dado que sus valores en muchos casos son normales en tumores iniciales, y por otro lado los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar elevaciones transitorias de AFP en ausencia de CHC. Esto determina que no es una herramienta eficaz para la detección precoz y debe desaconsejarse su uso. Por lo tanto, para realizar un buen cribado se recomienda explorar a los pacientes con

cirrosis mediante ecografía (US) abdominal realizada por personal experto cada 6 meses¹.

En un paciente afectado de cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo detectado mediante US sea un CHC es muy elevada, especialmente si su diámetro excede los 10mm. En ese caso, es recomendable realizar estudios complementarios para llegar a un diagnóstico concluyente¹.

El CHC presenta característicamente una vascularización predominantemente arterial, a diferencia del parénquima hepático donde la vascularización es mixta: arterial y portal. Esto determina un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía (*washout*), apreciable en técnicas de imagen dinámica como la RM o el TC con contraste. Este patrón ha mostrado ser específico para el diagnóstico de CHC, y solo es aplicable en pacientes afectados de hepatopatía crónica. Así, es posible establecer el diagnóstico no invasivo de CHC si un nódulo >1 cm en un hígado afecto de hepatopatía crónica muestra intensa captación de contraste en fase arterial seguido de lavado precoz en fase venosa mediante RM o TC con contraste. Si el patrón vascular no es típico o el nódulo no muestra captación de contraste, el diagnóstico concluyente de CHC debe basarse en la anatomía patológica¹.

Por último, en el caso de nódulos < 1 cm, dada la baja probabilidad de que sean de naturaleza maligna y la dificultad que supone su correcta caracterización, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante US cada 3-4 meses con la finalidad de detectar su posible crecimiento, para entonces emplear los criterios anteriores, recogidos en la **Figura 1**.

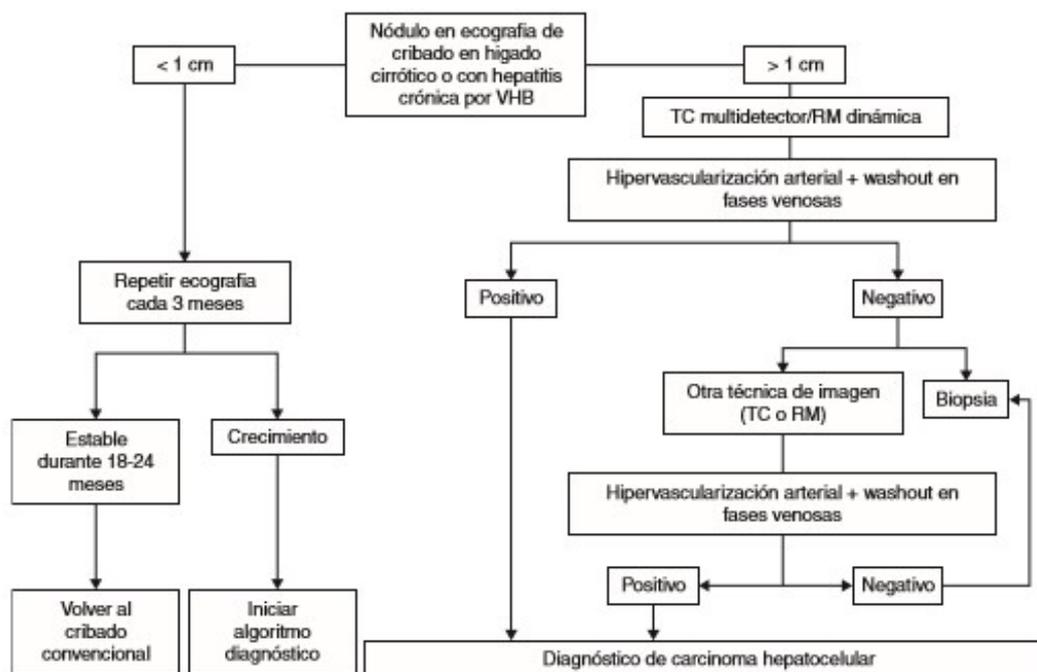


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para el estudio de un nódulo hepático detectado en una ecografía abdominal. Adaptada de A. Forner et al.¹.

En el caso de pacientes sin cirrosis establecida y/o ausencia de enfermedad hepática crónica por infección por VHB, la aplicación de estos criterios de imagen no es válida y es necesario un estudio anatomopatológico para obtener un diagnóstico concluyente¹.

A pesar del perfeccionamiento de las técnicas de imagen, en un número relevante de casos es preciso llevar a cabo una punción del nódulo hepático para llegar al diagnóstico de CHC. Ante una biopsia negativa no se puede descartar el diagnóstico de CHC y se debe valorar la necesidad de obtener una nueva biopsia¹.

1.1.6. Estadificación y pronóstico

Una vez obtenido el diagnóstico, es necesario realizar el estudio de extensión de la enfermedad y una valoración pronóstica, para poder informar al paciente y familiares sobre la expectativa de vida, elegir el tratamiento más adecuado y evaluar su respuesta. El CHC aparece en la mayoría de casos asociado a una cirrosis hepática, y puesto que el grado de alteración de la función hepática determina las opciones

terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia de CHC, el pronóstico no depende únicamente del estadio tumoral. Es imprescindible considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral. Aquellos sistemas pronósticos que tienen en cuenta una única dimensión de la enfermedad (extensión tumoral, función hepática o la presencia de síntomas asociados a cáncer), son inexactos y únicamente son útiles para detectar enfermedad terminal¹.

El único que vincula variables asociadas al estadio tumoral, función hepática y presencia de síntomas con tratamiento y que además ha sido validado externamente es el sistema *Barcelona-Clinic-Liver-Cancer* (BCLC)¹. El sistema BCLC establece el pronóstico de acuerdo con 5 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento, como refleja la **Figura 2**.

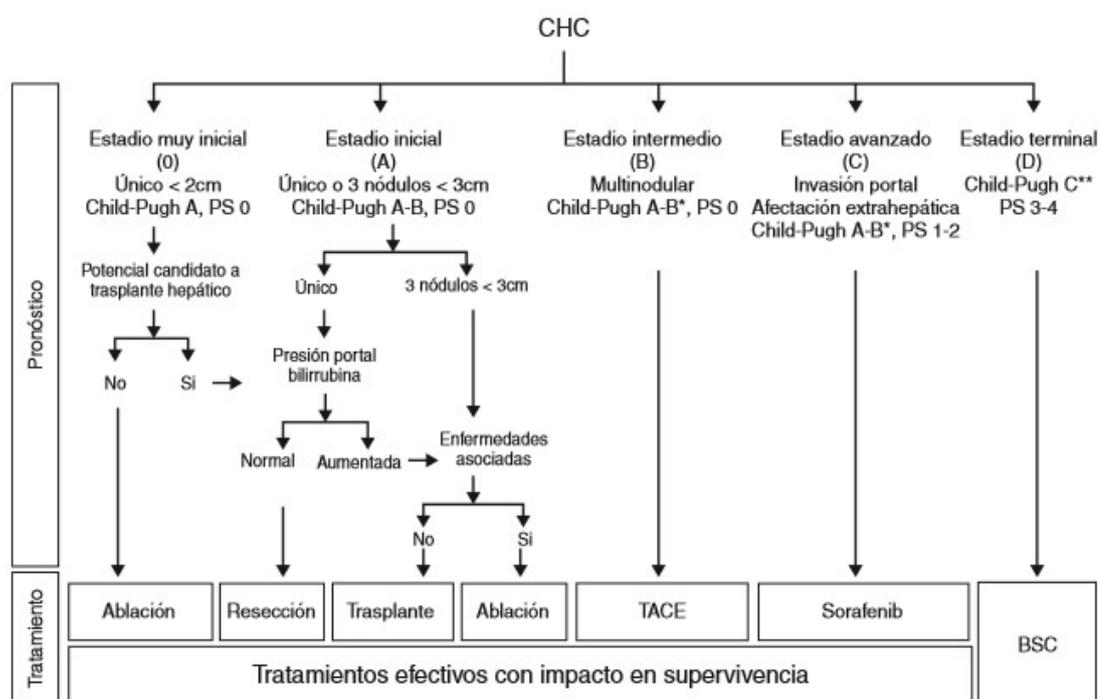


Figura 2. Sistema de estadificación *Barcelona-Clinic-Liver-Cancer* (BCLC). BSC: *best supportive care* «mejor tratamiento sintomático»; CHC: carcinoma hepatocelular; PS: *performance status*. * La clasificación Child-Pugh no identifica a todos los pacientes con disfunción hepática grave que precisan considerar la opción de trasplante hepático. ** Pacientes con cirrosis en estadio terminal debido a disfunción hepática grave (Child-Pugh C o estadios más iniciales con episodios predictores de mal pronóstico, puntuación MELD elevada) deben considerarse para trasplante hepático. En estos pacientes, la presencia de un CHC puede suponer una contraindicación para trasplante hepático si excede los criterios de inclusión. Adaptada de A. Forner et al.¹.

El estadio muy inicial (estadio 0, BCLC-0) corresponde a un grupo con especial buen pronóstico que incluye a pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A), asintomáticos, que presentan tumores únicos < 2 cm sin invasión vascular ni diseminación. Correspondería al concepto carcinoma in situ. En estos casos, la primera opción terapéutica se considera la ablación percutánea, que ofrece una alta probabilidad de curación¹.

El estadio inicial (estadio A, BCLC-A) incluye pacientes asintomáticos con función hepática conservada (Child-Pugh A y B) con un CHC solitario o un máximo de 3 nódulos de hasta 3 cm de diámetro. El tratamiento en estos pacientes tiene intención curativa mediante resección quirúrgica, ablación percutánea y trasplante hepático, con una supervivencia esperada a los 5 años entre el 50 y 75%¹.

El estadio intermedio (estadio B, BCLC-B) consiste en pacientes con tumores multinodulares que exceden los criterios anteriormente descritos, sin invasión vascular ni extrahepática, con función hepática (Child-Pugh A y B) y estado general conservado. La supervivencia sin tratamiento esperada en este grupo de pacientes es del 49,6% (IC 95% 32-75%) a un año, y el único tratamiento que ha demostrado eficacia en términos de supervivencia es la quimioembolización hepática (*transarterial chemoembolization, TACE*)²⁻⁴, obteniendo una mediana de supervivencia de aproximadamente 20 meses¹.

El estadio avanzado (estadio C, BCLC-C) comprende pacientes con función hepática conservada (Child-Pugh A y B), pero que presentan un CHC con invasión vascular y/o extrahepática o con afectación leve del estado general. La supervivencia mediana es de 4-8 meses y el único tratamiento que ha demostrado beneficios para la supervivencia es el sorafenib, logrando una supervivencia mediana de aproximadamente 11 meses¹.

Por último, el estadio terminal (estadio D, BCLC-D) recoge a los pacientes con afectación grave del estado general y/o función hepática comprometida (cirrosis Child-Pugh C, o B con descompensaciones asociadas a pésimo pronóstico) no candidatos a trasplante hepático. En este grupo la mediana de supervivencia es menor de 3 meses y únicamente se debe indicar tratamiento sintomático¹.

1.1.7. Tratamiento del carcinoma hepatocelular

Hace décadas, el CHC se diagnosticaba habitualmente en una fase avanzada por lo que no era posible realizar ningún tratamiento y, en la mayoría de los casos, se consideraba un episodio terminal en el contexto de la cirrosis hepática. En los últimos años, gracias a los programas de detección precoz, cada vez se diagnostica el CHC en fases más tempranas, siendo posible aplicar tratamientos eficaces.

Basándose en el sistema de estadificación BCLC previamente explicado, se recomienda realizar diferentes tratamientos según el estadio al que pertenezca cada paciente. En los estadios iniciales es posible aplicar tratamientos con intención curativa como son la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación. En el estadio intermedio, el único tratamiento con aumento de supervivencia demostrado es la TACE, cuando se aplica de acuerdo a los criterios recomendados. En el estadio avanzado el único tratamiento hasta la fecha con beneficio demostrado para la supervivencia es el sorafenib. Finalmente, en el CHC terminal se deben recomendar medidas paliativas. Obviamente, si un paciente en un estadio determinado no puede ser candidato a la opción terapéutica recomendada, debe plantearse la indicación del tratamiento de menor prioridad que corresponda con un estadio más avanzado (migración de tratamiento, *treatment stage migration*)¹.

El objetivo principal de los tratamientos locorregionales (ablación, TACE) disponibles en el CHC es producir la necrosis completa de las lesiones, por lo que la simple medición de los cambios de diámetro de las lesiones tratadas es insuficiente para evaluar la respuesta. Es necesario incorporar en la evaluación la presencia de necrosis tumoral, identificada como ausencia de captación de contraste en fase arterial¹.

1.1.7.1. Resección quirúrgica

La resección quirúrgica es la primera opción en aquellos tumores únicos que aparecen sobre hígados no cirróticos, en los que se pueden realizar resecciones amplias con un riesgo bajo de complicaciones. Siendo los mejores candidatos los pacientes con tumores únicos, bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante (HPCR), en los que se obtiene un 70% de supervivencia a los

5 años². En nuestro medio sin embargo, la mayoría de los CHC aparecen sobre una enfermedad hepática crónica, imposibilitando realizar resecciones amplias por el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria. Por lo tanto, esta opción terapéutica se ve limitada¹.

En tumores multinodulares o en presencia de hipertensión portal, la resección puede ser técnicamente factible y la morbimortalidad inmediata aparentemente aceptable. No obstante, la supervivencia a 5 años será del 50% o menor, y por tanto, deben ofrecerse otras opciones terapéuticas a los pacientes, como ser considerados para trasplante hepático si cumplen los criterios de selección, ablación o TACE^{1,5}.

Respecto al tamaño de la lesión en tumores únicos, no existe un punto de corte que contraindique la resección. La prevalencia de nódulos adicionales e invasión vascular aumenta en paralelo al tamaño tumoral, pero si tras efectuar TC o RM en un tumor de gran tamaño (>5 cm) se confirma que está localizado, no se debe considerar que la cirugía esté contraindicada. Sin embargo, cuanto mayor es el tamaño de tumor, mayor es el riesgo de invasión microvascular y satelitosis, con lo que el riesgo de recidiva incrementa, y potencialmente se puede obtener igual o mejor supervivencia con otras alternativas¹.

A pesar de una estricta selección de los candidatos y de los excelentes resultados obtenidos en términos de supervivencia, la tasa de recidiva es muy alta, pudiendo llegar al 70% a los 5 años. Se ha propuesto que el 60-70% de las recidivas corresponden a metástasis intrahepáticas no detectadas en el momento de la resección, y el 30-40% son CHC *de novo*. En el momento actual no existe ningún tratamiento adyuvante que haya demostrado eficacia para prevenir la recidiva¹.

1.1.7.2. Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con CHC que no sean candidatos óptimos para resección quirúrgica, que no tengan ninguna enfermedad extrahepática que contraindique el procedimiento y que presenten un CHC dentro de los criterios de Milán. Cuando el trasplante se limita a pacientes con tumores únicos ≤ 5 cm o con un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm, sin invasión

vascular ni diseminación extrahepática (criterios de Milán), se obtiene una supervivencia a los 4 años del 75% y una tasa de recurrencia del 8%¹.

Sin embargo, la aplicabilidad del trasplante es limitada. El número de candidatos excede el número de órganos disponibles y, en consecuencia, existe un tiempo de espera entre la indicación y el trasplante. Durante este tiempo la neoplasia puede progresar y llegar a contraindicar la intervención. Por lo tanto, la supervivencia de acuerdo con intención de tratamiento se ve significativamente deteriorada. Se han buscado estrategias para disminuir el riesgo de progresión durante el tiempo de espera: aumentar el número de donantes sería la estrategia más eficaz pero su impacto es limitado. Sistemas de priorización, trasplantando antes a aquellos pacientes con alta probabilidad de progresión durante el tiempo en lista y demorar a aquellos con enfermedad menos agresiva, aunque aún no se dispone de una estrategia de priorización óptima. Aplicación de tratamientos durante el tiempo de espera: diferentes estudios observacionales han sugerido que el tratamiento en lista mediante ablación por radiofrecuencia (RFA) o TACE disminuye la tasa de exclusión y análisis de coste-efectividad han sugerido su utilidad cuando la lista de espera supera los 6 meses. Por esta razón, en aquellos centros donde el tiempo de espera supera ese periodo está indicado considerar el tratamiento locorregional¹.

Aquellos pacientes con CHC que exceden los criterios de Milán con respuesta objetiva tras la aplicación de un tratamiento locorregional (*downstaging*) presenta una excelente evolución tras la realización de un trasplante hepático¹.

1.1.7.3. Ablación

La ablación percutánea es el tratamiento de elección de aquellos pacientes afectados de CHC en estadio inicial en los que la resección quirúrgica no es posible y el trasplante hepático está contraindicado por enfermedad asociada. Al mismo tiempo, es una opción terapéutica para intentar evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera de trasplante hepático¹.

La ablación del tumor puede realizarse a través de la instilación de sustancias químicas, principalmente etanol y ácido acético, o mediante modificación de la temperatura intratumoral, como en el caso de la radiofrecuencia, crioablación,

microondas o láser. En el momento actual la ablación mediante radiofrecuencia (*radiofrequency ablation*, RFA) constituye la técnica de referencia, mientras que la inyección de alcohol (*percutaneous ethanol injection*, PEI) ha quedado reservada para indicaciones muy especiales por localización (subcapsular, junto a grandes vasos o al árbol biliar, o cerca del corazón o intestinos) para completar la ablación cuando existe mínima actividad residual¹. La supervivencia tras ablación es del 50-75% a los 5 años, muy similar a la obtenida con la resección quirúrgica⁵.

Al igual que la resección quirúrgica, el principal inconveniente de la ablación percutánea es la alta recurrencia (80% a los 5 años) a pesar de obtener una respuesta completa inicial¹. Además, la efectividad disminuye cuanto más grandes sean las lesiones, por lo que la ablación no se recomienda en tumores mayores de 5 cm⁵.

Si el trasplante no es factible y teniendo en cuenta la evidencia actual, la ablación percutánea puede constituir el tratamiento de primera elección en pacientes CHC en estadio muy inicial¹.

1.1.7.4. Quimioembolización (TACE)

Es el único tratamiento con beneficio demostrado para la supervivencia en pacientes de CHC intermedio (CHLC-B)²⁻⁴. La TACE está basada en la vascularización predominante arterial del CHC. Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática y supraselectiva de arterias nutricias tumorales, y en la inyección de un agente quimioterápico conjuntamente con la oclusión del flujo arterial mediante una sustancia embolizante¹.

1.1.7.5. Sorafenib

El único agente que ha demostrado eficacia en términos de supervivencia para pacientes con CHC avanzado (CHLC-C) es el sorafenib. Este agente es un inhibidor multiquinasa de bajo peso molecular y gran biodisponibilidad por vía oral que actúa bloqueando diferentes vías de señalización asociadas con la hepatocarcinogénesis. Sus acciones fundamentales son reducir la angiogenesis y enlentecer la proliferación celular. Además de aumentar la supervivencia, aumenta significativamente el tiempo hasta progresión radiológica¹.

1.2. QUIMIOEMBOLIZACIÓN (TACE)

Esta técnica está especialmente indicada en pacientes con CHC en estadio intermedio (BCLC-B), y también con CHC único (BCLC-A) no candidatos a cirugía ni ablación, y como terapia puente a la cirugía o el trasplante. Los mejores candidatos son pacientes con CHC único o multinodular con función hepática conservada, sin síntomas y sin evidencia de invasión vascular ni enfermedad a distancia⁶.

La TACE está contraindicada en pacientes con descompensación de la cirrosis (Child-Pugh ≥ 8 , incluyendo ictericia, encefalopatía, ascitis refractaria), afectación extensa de ambos lóbulos hepáticos, reducción del flujo portal (trombosis o flujo hepatofugal), fístula arteriovenosa no tratable, anastomosis bilioentérica o stent biliar y un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. En estos casos existe un alto riesgo de descompensación de la hepatopatía, obteniendo un beneficio en supervivencia marginal¹.

1.2.1. Técnica

Teniendo en cuenta la doble vascularización hepática y la nutrición tumoral exclusiva por la arteria, se han desarrollado varias maneras de tratar endovascularmente al tumor. La TACE combina el efecto isquémico de la embolización arterial con concentraciones de agente quimioterápico prolongadamente elevadas en el tumor, para lo que se necesita un agente vehiculante del fármaco. Dentro del término TACE se incluyen dos técnicas: TACE convencional (TACEc) y TACE con partículas precargadas (DEB-TACE)⁶.

La técnica TACEc consiste en inyectar intraarterialmente una emulsión viscosa formada por un quimioterápico (doxorubicina, más comúnmente conocida como adriamicina, o cisplatino) mezclado con Lipiodol, seguida de la embolización del vaso aferente tumoral con partículas fabricadas con distintos materiales (alcohol polivinílico, poliacrilamida o esponja de gelatina). El Lipiodol es un contraste yodado, oleoso, que queda retenido selectivamente en la proximidad de las células tumorales. La embolización del vaso tumoral tras la infusión del fármaco consigue aumentar el tiempo de permanencia de los agentes citotóxicos al disminuir la

velocidad de salida de la circulación hepática. Además, la isquemia provoca necrosis celular directa y potencia la captación del fármaco dentro de las células⁶.

Como alternativa a la TACE se desarrollaron las partículas precargadas con fármacos (DEB-TACE). Las partículas son microesferas poliméricas de hidrogel, biocompatibles, hidrófilas y no reabsorbibles. Existen cuatro tipos de microesferas comercializadas, cada tipo con características químicas particulares: DC Bead, Tandem, HepaSphere y Life Pearl. Todas pueden absorber fármacos quimioterápicos a partir de una solución y después liberarlos una vez alcanzado el lecho vascular tumoral⁶. Con estas esferas se consigue una oclusión vascular simultánea a la administración del quimioterápico que impide el lavado del mismo, con lo que el paso de éste a la circulación sistémica se reduce, minimizando los efectos secundarios¹. Las partículas están calibradas en diferentes tamaños y se seleccionan según la medida arterial y del tumor, incrementando la homogeneidad de la embolización. Las microesferas de < 100 micrones son las que se recomiendan en un procedimiento estándar, porque se introducen en el tumor o quedan en la proximidad del margen tumoral⁶.

Las partículas cargadas deben ser mezcladas con un medio de contraste no iónico, y la administración debe ser muy lenta, 1 ml de la mezcla por minuto y se detendrá cuando se consiga la estasis parcial. Es importante cateterizar superselectivamente con un microcatéter, las arterias del tumor, y en la medida de lo posible, realizar una angiografía rotacional (*cone-beam CT*) para identificar con mayor precisión las arterias tumorales que lo irrigan⁶, como puede observarse en la **Figura 3**.

Para realizar el seguimiento tras la TACE en todos los pacientes se realiza una TC abdominal trifásica de control a las 4-6 semanas para valorar la eficacia y posibles complicaciones⁷.

El intervalo que se propone para la programación de nuevas sesiones es de aproximadamente 2-3 meses desde la sesión anterior, aunque estas dependerán del estadio inicial de la tumoración, de los resultados de la TC de control a las 4-6 semanas, de la evolución clínica del paciente y de la evolución de los marcadores tumorales⁷.

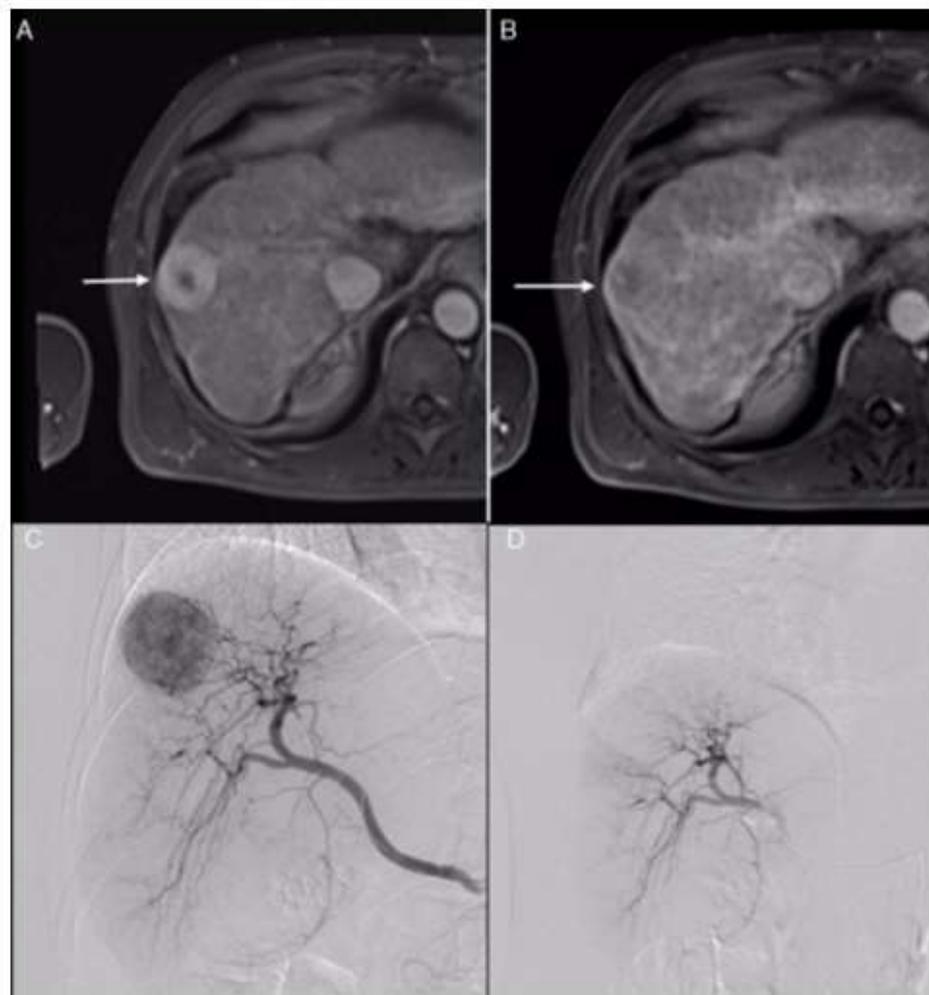


Figura 3. Procedimiento de TACE. Varón de 56 años con cirrosis hepática de etiología alcohólica (Child-Pugh A) a quien se le detecta un nódulo subcapsular de 36 mm localizado en el segmento VIII, compatible con carcinoma hepatocelular (CHC). La resonancia magnética presenta un patrón vascular característico. A) En fase arterial se observa una lesión hiperintensa (flecha). B) En fase tardía, el nódulo es hipointenso con pseudocápsula periférica hiperintensa (flecha). C) Imágenes durante la TACE con partículas de 70-120 micras cargadas con adriamicina: arteriografía realizada desde la arteria hepática derecha en la que se observa una lesión única e hipervascular. Cateterización superselectiva con microcatéter de la arteria tumoral aferente. D) Arteriografía superselectiva de control en la que no se observa la lesión hipervascular. El tumor se ve radiopaco porque retiene en su interior partículas precargadas mezcladas con contraste no iónico⁶.

1.2.2. Complicaciones

A pesar de la estricta selección de pacientes y una técnica cuidadosa, la TACE es un procedimiento no exento de efectos secundarios y complicaciones. El cuadro clínico

más frecuente tras la TACE es el síndrome postquimioembolización, que afecta a entre el 40% y 80% de los pacientes con fiebre, íleo y dolor abdominal. Aunque son muy poco comunes (< 3%), también pueden ocurrir complicaciones mayores como fallo hepático, abscesos, colecistitis isquémica o incluso muerte⁶.

1.2.3. Evidencia

El beneficio de la TACE respecto a la supervivencia se basa en dos ensayos clínicos y un metaanálisis²⁻⁴, que demostraron que la TACE es superior respecto a placebo en pacientes con CHC intermedio (BCLC-B), obteniendo una mediana de supervivencia con el tratamiento de aproximadamente 20 meses¹.

La modalidad de tratamiento que demostró este beneficio en la supervivencia fue la TACE convencional. Respecto a la DEB-TACE, se han publicado varios estudios sobre el beneficio del uso de las partículas precargadas. Un ensayo clínico multicéntrico comparó el uso de partículas DC Bead con doxorubicina (adriamicina) y TACE convencional con doxorubicina (adriamicina), y demostró que la TACE con microesferas fue menos hepatotóxica y tuvo menos efectos adversos sistémicos. Por su mayor perfil de seguridad y mejor tolerancia se han podido cargar con altas dosis de doxorubicina, con elevadas tasas de respuesta objetiva y de control de la enfermedad⁶. Con la DEB-TACE con partículas precargadas se ha obtenido una respuesta radiológica objetiva cercana al 80%, aparentemente superior a la TACE¹. En pacientes bien seleccionados y con un tratamiento protocolizado usando estas esferas se han reportado medianas de supervivencia de entre 40-50 meses^{1,8,9}.

La técnica óptima de quimioembolización para tratar el CHC sigue siendo un tema de actualidad e investigación. De hecho, no existe consenso acerca del número de procedimientos que hay que realizar ni el tiempo que debe transcurrir entre ellos⁶. Es necesario evaluar la respuesta, o cuándo considerar que la TACE ha fracasado y se han de evaluar otras opciones terapéuticas. Para ello, se ha sugerido el concepto de progresión intratable, definida como aquella progresión asociada a algún perfil que impide nuevo tratamiento, como puede ser una progresión mayor con excesiva carga tumoral o una progresión menor pero asociada a una disfunción hepática o del estado general o a una contraindicación a la técnica radiológica¹.

El principal inconveniente de la TACE es que la mayoría de los pacientes experimentan recurrencia de su enfermedad a los 3 años, a pesar de una respuesta inicial, que se explica por el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que favorece la neoangiogénesis tras la TACE⁶.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

El objetivo principal de este trabajo es estudiar la supervivencia en pacientes con CHC intermedio (BCLC-B) tratados mediante TACE en el Hospital Universitario de Basurto. Asimismo, conocer el tiempo libre de enfermedad en los pacientes que han obtenido una respuesta completa con el tratamiento.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Dentro de este estudio, cabe considerar otros objetivos relevantes.

Evaluar la supervivencia en los pacientes de CHC intermedio tratados únicamente mediante TACE, frente a la supervivencia de los pacientes de CHC intermedio tratados con una combinación terapéutica (TACE más ablación percutánea o resección).

Evaluar la supervivencia de los pacientes que fueron tratados mediante una única sesión de TACE, dos sesiones o tres o más sesiones, y comparar la supervivencia entre estos grupos.

Describir el porcentaje de pacientes de CHC intermedio (BCLC-B) que recibieron un tratamiento de intención curativa (ablación o cirugía) correspondiente al estadio BCLC-A, (*downstaging*).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, de manera retrospectiva, de los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular (CHC)

tratados mediante quimioembolización transarterial (TACE) en el Hospital Universitario de Basurto.

3.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de CHC intermedio (BCLC-B) que fueron tratados mediante TACE.
- Pacientes diagnosticados de CHC inicial (BCLC-A) que no fueron candidatos para resección quirúrgica, trasplante o ablación, o que sufrieron fracaso o recidiva de las mismas, y fueron tratados mediante TACE.

3.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de una neoplasia o metástasis hepática distinta de CHC.
- Pacientes diagnosticados de CHC intermedio con indicación de TACE en los que el tratamiento no se pudo llevar a cabo.
- Pacientes con una historia clínica incompleta en los que se perdió el seguimiento.
- Pacientes diagnosticados de CHC y tratados mediante TACE como tratamiento puente a los que posteriormente se les realizó un trasplante hepático.

3.1.3. Pacientes

Se analizó una lista de 154 pacientes tratados mediante TACE que fue proporcionada por la Sección de Radiología Vascular e Intervencionista del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Basurto. Para ello, se realizó la búsqueda de la Historia Clínica Electrónica de cada paciente mediante el programa Global Clinic en la intranet de Osakidetza.

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, fueron excluidos 33 pacientes y 121 fueron incluidos en total en el estudio:

- 3 pacientes fueron excluidos por tener un diagnóstico de metástasis hepática secundaria a un tumor de otra localización.
- 7 pacientes fueron excluidos porque pese a tener indicación para ser tratados mediante TACE, no recibieron el tratamiento, ya que 1 se negó al tratamiento y

en los otros 6 la intervención se suspendió al descubrirse una contraindicación (fístulas arteriovenosas, trombosis portal o flujo hepatofugo).

- 3 pacientes fueron excluidos por presentar una historia clínica incompleta con falta de información importante para el estudio.
- 20 pacientes fueron excluidos porque el tratamiento que recibieron fue de trasplante hepático, y la TACE que se les realizó fue como tratamiento puente para evitar la progresión mientras esperaban un donante.

3.1.4. Materiales

Se diseñó una base de datos en el programa Microsoft Office Excel 2007, en la que se recopiló la información de los pacientes a estudio.

Las variables que se recopilaron fueron las siguientes: fecha de nacimiento, género, fecha de diagnóstico de CHC, fecha de la primera sesión de TACE recibida, número de sesiones de TACE totales recibidas, tipo de respuesta a la TACE, fecha de recidiva en los pacientes con respuesta completa a la TACE, fecha de fallecimiento, meses de supervivencia y número de pacientes que además de TACE recibieron tratamiento complementario.

La variable de número de pacientes que recibieron TACE más tratamiento complementario se dividió en 3 grupos según el tipo de tratamiento recibido.

- TACE: pacientes que fueron tratados únicamente con TACE.
- TACE + RF: además de la TACE, recibieron tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia.
- TACE + QX: además de la TACE, fueron tratados mediante resección quirúrgica, independientemente de si también recibieron tratamiento mediante ablación o no.

La variable de número de sesiones se dividió en 3 grupos:

- TACE = 1: Pacientes que recibieron una única sesión de TACE.
- TACE = 2: Pacientes que recibieron dos sesiones de TACE.
- TACE \geq 3: Pacientes que recibieron tres o más sesiones de TACE.

La variable de tipo de respuesta también se dividió en 3 grupos. Para ello se describieron los 3 tipos de respuesta observados en las TC de control recogidas en las Historias Clínicas.

- Respuesta completa: desaparición de cualquier realce tumoral en todas las lesiones diana, en las que se consiguió una necrosis completa.
- Respuesta parcial: lesiones que a pesar de responder bien mantuvieron amplias zonas de realce, o lesiones con una importante necrosis y disminución de captación pero en las que se apreció presencia de restos tumorales con realce.
- Progresión tumoral: las lesiones diana tratadas no disminuyeron la captación de contraste, aumentaron los diámetros de las lesiones o aparecieron nuevos focos.

El período de observación de los datos fue desde el 24/01/2008, fecha de la primera sesión de TACE, hasta el 15/02/2018, fecha en la que comenzó el análisis de los datos y terminó la observación.

Para el análisis estadístico de las variables recogidas en la base de datos, se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics. Para representar las frecuencias y porcentajes obtenidos, se utilizó la herramienta de gráficos del programa Microsoft Office Word 2007.

3.1.5. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se presentan frecuencias y porcentajes, y para el caso de las cuantitativas se presentan la media, desviación estándar (DE), mediana, y rango intercuartílico (RIQ).

Se utilizó la regresión de Cox para analizar la mortalidad y el tiempo de supervivencia, al igual que la recidiva y el tiempo libre de enfermedad. Se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para representar gráficamente las supervivencias acumuladas y el test de Log-Rank para comparar la supervivencia entre grupos (por tipo de tratamiento o número de sesiones). Un valor p de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

4. RESULTADOS

La muestra a estudio se compuso de un total de 121 pacientes, de los cuales 106 (86,7%) fueron hombres y 15 (12,4%) fueron mujeres. Para el día que terminó la recogida de datos 86 (71,1%) habían fallecido, y 35 (28,9%) seguían vivos. Todos los resultados se recogen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Resultados. La distribución de pacientes y de fallecidos o recidiva se muestran en forma de frecuencia y porcentaje. El tiempo de supervivencia se refleja con la media, mediana e IC 95%, todas expresadas en meses. La comparación entre los tiempos de supervivencia se refleja con el valor p ($p < 0,05$).

	(N)	Fallecidos	Media	Mediana	IC 95%	Valor p
<i>Supervivencia total</i>						
Total	121 (100%)	86 (71,1%)	26,53	20,86	16,39 – 25,33	
<i>Supervivencia tratamiento</i>						
TACE	53 (43,8%)	41 (77,3%)	18,95	15,7	10,14 – 21,26	0,001
TACE + RFA y/o QX	68 (56,2%)	45 (66,2%)	32,34	26,64	18,81 – 34,47	
<i>Supervivencia nº sesiones</i>						
TACE = 1	52 (43%)	35 (67,3%)	20,33	15,01	12,25 – 17,77	0,007
TACE = 2	44 (36,3%)	33 (75%)	26,52	19,97	12,27 – 27,67	
TACE ≥ 3	25 (20,7%)	18 (72%)	33,82	28,68	24,34 – 33,02	
	(N)	Recidiva	Media	Mediana	IC 95%	
<i>Supervivencia libre de enfermedad</i>						
Respuesta completa	60 (49,6%)	42 (70%)	27,95	9,29	5,41 – 13,18	

4.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

4.1.1. Supervivencia total tras tratamiento con TACE

Se analizaron las variables de fecha de primera sesión de TACE y fecha de fallecimiento, y se calcularon los meses de supervivencia y la supervivencia acumulada.

El tiempo medio de supervivencia fue de 26,53 meses, independientemente del tratamiento utilizado y del número de sesiones realizadas; la mediana fue de 20,86 meses con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de (16,39 – 25,33). En la **Figura 4** se muestra la curva de supervivencia.

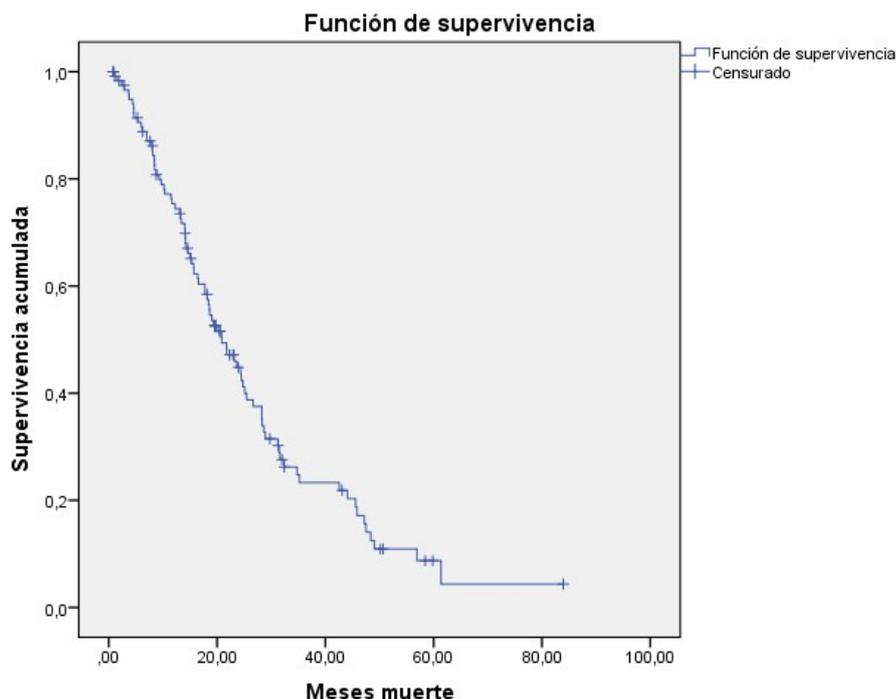


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier que representa la supervivencia tras el tratamiento con TACE.

4.1.2. Supervivencia en función del tipo de tratamiento recibido

Se analizaron y compararon las variables de tipo de tratamiento recibido (únicamente TACE o tratamiento combinado) y fecha de fallecimiento, se calculó la supervivencia y se comparó entre grupos.

El grupo tratado únicamente con TACE se compuso de 53 (43,8%) pacientes, de los cuales 41 (77,3%) habían fallecido. El tiempo medio de supervivencia en este grupo fue de 18,95 meses; la mediana fue de 15,7 meses con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de (10,14 – 21,26).

El grupo que recibió un tratamiento combinado se compuso de 68 (56,2%) pacientes, de los cuales 45 (66,2%) habían fallecido. De estos pacientes, 60 recibieron tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia (TACE+RF), y a 8 se les realizó una resección quirúrgica (TACE+QX) independientemente de si además recibieron también ablación o no. El tiempo medio de supervivencia en este grupo fue de 32,34 meses; la mediana fue de 26,64 meses con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de (18,81 – 34,47). La distribución de los grupos se muestra en la **Figura 5** y la curva de supervivencia en la **Figura 6**.

Se compararon los tiempos medios de supervivencia entre los grupos, mediante la prueba Log-Rank, cuyo resultado fue $p=0,001$, revelando una diferencia estadísticamente significativa.

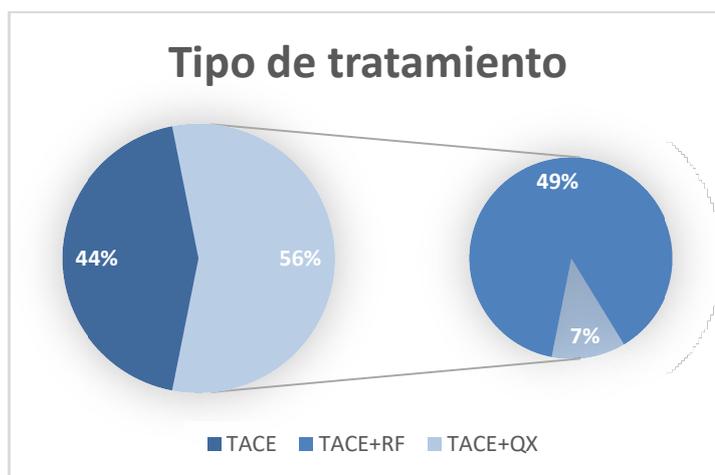


Figura 5. Gráfico que representa la distribución de la muestra en función del tratamiento recibido.

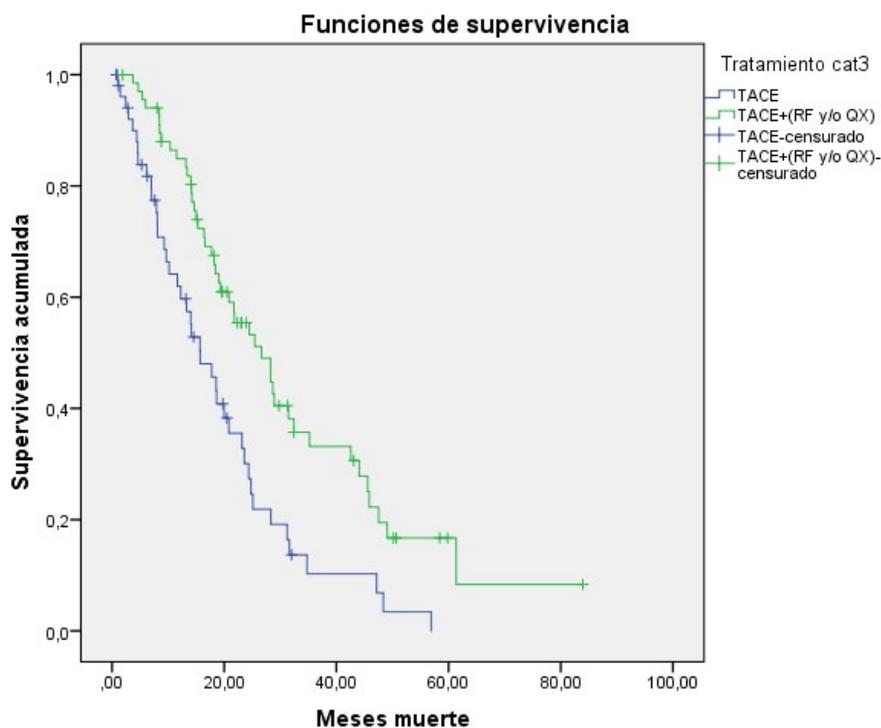


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier que representa la supervivencia en función del tratamiento únicamente con TACE o tratamiento combinado.

4.1.3. Supervivencia en función del número de sesiones de TACE recibidas

Se analizaron y compararon las variables de número de sesiones recibidas (TACE=1, TACE=2, TACE \geq 3) y fecha de fallecimiento, se calculó la supervivencia y se comparó entre grupos.

El grupo TACE=1 se compuso de 52 (43%) pacientes, de los cuales 35 (67,3%) habían fallecido. El tiempo medio de supervivencia en este grupo fue de 20,33 meses; la mediana fue de 15,01 meses con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de (12,25 – 17,77).

El grupo TACE=2 se compuso de 44 (36,3%) pacientes, de los cuales 33 (75%) habían fallecido. El tiempo medio de supervivencia en este grupo fue de 26,52 meses; la mediana fue de 19,97 meses con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de (12,27 – 27,67).

El grupo TACE \geq 3 se compuso de 25 (20,7%) pacientes, de los cuales 18 (72%) habían fallecido. El tiempo medio de supervivencia en este grupo fue de 33,82

meses; la mediana fue de 28,68 meses con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de (24,34 – 33,02). La distribución de los grupos se muestra en la **Figura 7** y la curva de supervivencia en la **Figura 8**.

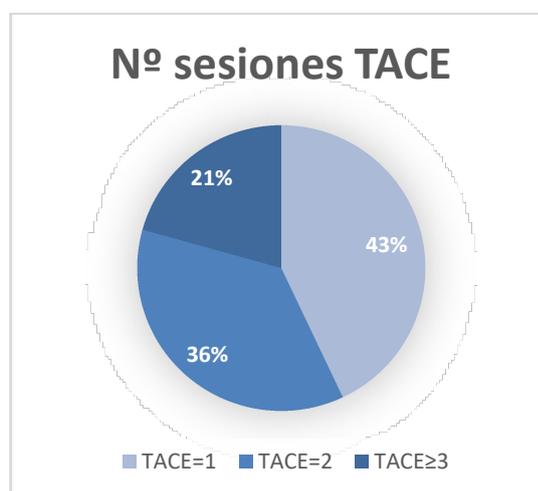


Figura 7. Gráfico que representa la distribución de la muestra en función del número de sesiones de TACE recibidas.

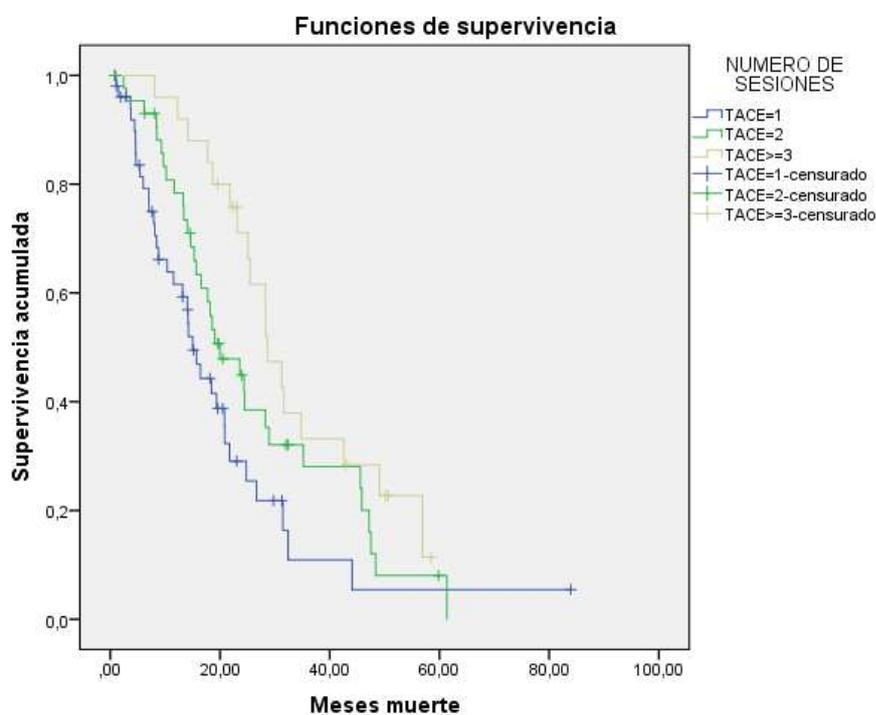


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier que representa la supervivencia en función del número de sesiones de TACE recibidas.

Se compararon los tiempos medios de supervivencia entre los grupos, mediante la prueba Log-Rank, cuyo resultado fue $p=0,007$, revelando una diferencia estadísticamente significativa. Después se compararon dos a dos obteniendo los siguientes resultados: entre TACE=1 y TACE=2, una $p=0,089$; entre TACE=1 y TACE ≥ 3 , una $p=0,002$ que muestra una diferencia estadísticamente significativa; y entre TACE=2 y TACE ≥ 3 , una $p=0,1$.

4.2. ANÁLISIS DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD

Se analizó el tiempo hasta la recidiva de CHC en los individuos que tienen respuesta completa a la TACE mediante la regresión de Cox. Igual que antes se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de Log-Rank.

Los pacientes que desarrollaron una respuesta completa fueron 60, pero 42 de ellos recidivaron (70%). El tiempo medio libre de enfermedad para los individuos con respuesta completa fue de 27,95 meses (DE=5,36), o expresado de otra forma, la mediana del tiempo libre de enfermedad fue de 9,29 meses, con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de (5,41 – 13,18), indicando que la probabilidad de recidivar al de 9,29 meses de la intervención fue de 0,5. La frecuencia de pacientes que recidivaron se muestra en la **Figura 9** y el tiempo libre de enfermedad en la **Figura 10**.



Figura 9. Gráfico que representa la distribución del grupo con respuesta completa en función de la recidiva de CHC.

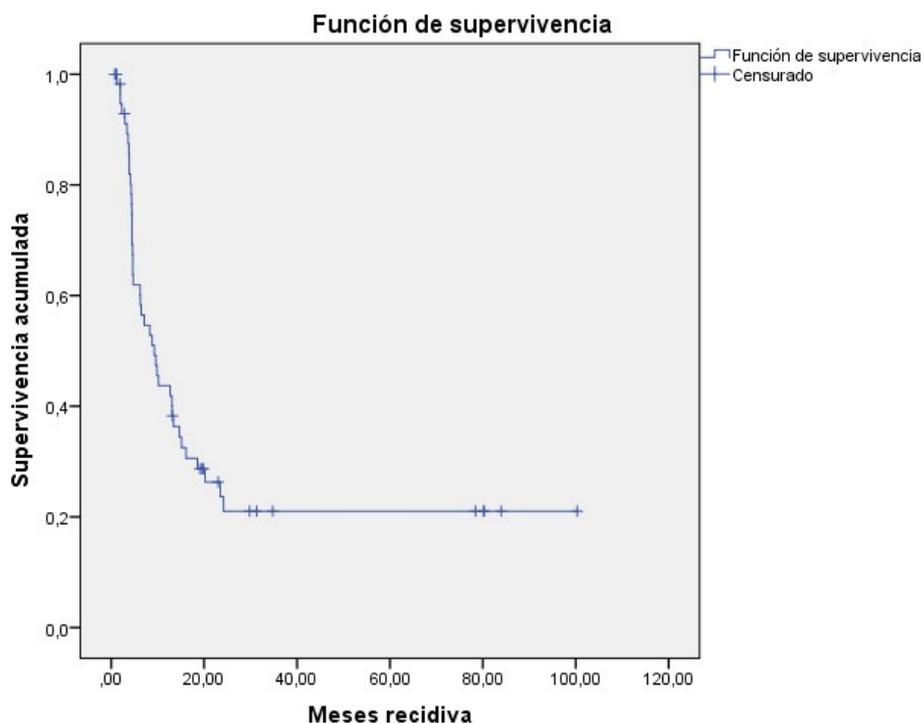


Figura 10. Curva de Kaplan-Meier que representa el tiempo libre de enfermedad en el grupo con respuesta completa tras el tratamiento con TACE.

5. DISCUSIÓN

Tras estudiar el tiempo de supervivencia de los pacientes con CHC intermedio (BCLC-B) tratados con TACE en el Hospital Universitario de Basurto, los resultados arrojaron una media de 26,53 meses y una mediana de 20,86 meses. En este caso los dos valores difieren entre sí, debido a la distribución sesgada de los pacientes y a la heterogeneidad de la supervivencia de cada paciente. Por lo tanto, es más acertado tomar la mediana como referencia, que indica que el 50% de los pacientes seguían vivos 20,86 meses (IC 95% 16,39 – 25,33) después del tratamiento.

Este resultado concuerda con la evidencia de que la TACE es el único tratamiento que aumenta la supervivencia en este estadio del CHC, como han demostrado varios estudios²⁻⁴, puesto que sin tratamiento la mediana de supervivencia esperada en este grupo es de aproximadamente 12 meses¹.

En esos estudios, la mediana de supervivencia es de prácticamente 20 meses, resultado muy similar al que se obtuvo con los datos del Hospital Universitario de Basurto. Sin embargo, algunos estudios más actuales^{8,9}, describen medianas de supervivencia que alcanzan o incluso superan los 40 meses para pacientes con CHC intermedio. Esta notable mejora en el tiempo de supervivencia puede deberse a la consecución de un diagnóstico más temprano, una mejor estadificación, una mejora en el manejo de los pacientes, una más fina aplicación del tratamiento, junto con unos criterios de selección más estrictos⁸. También cabe mencionar que estos últimos resultados han sido observados en pacientes tratados exclusivamente con DEB-TACE (con partículas precargadas), una técnica más moderna, selectiva y con mejor tolerancia, mientras que los estudios previos se centraban en la TACEc (convencional). En cambio, ésta no parece una posible explicación, ya que otro estudio comparó el tiempo de supervivencia entre las dos técnicas y obtuvo unos resultados muy similares, sin diferencias estadísticamente significativas¹⁰. Sea cual sea el motivo de este aumento, debe considerarse este resultado cuando se recomiende un tratamiento específico para un determinado paciente y al informar sobre las expectativas de vida⁸.

En lo que se refiere a este estudio, la gran mayoría de los pacientes observados fueron tratados mediante la técnica DEB-TACE, aunque en los casos más antiguos entre 2008 y 2011, se observaron varios casos tratados mediante TACEc. Además, aunque todos tenían en común el tratamiento mediante TACE, en muchos casos este no fue el único tratamiento recibido (ablación, cirugía). Este hecho podría estar alterando el tiempo de supervivencia. Es una limitación del estudio que se debe al diseño retrospectivo del mismo.

Por otro lado, se observó un hallazgo interesante tras separar la muestra en dos grupos en función del tratamiento, uno tratado únicamente mediante TACE y otro que recibió tratamiento combinado (TACE más RFA o resección quirúrgica). La mediana de supervivencia para el primer grupo fue de 15,7 meses (IC 95% 10,14 – 21,26). Para el segundo grupo fue de 26,64 meses (IC 95% 18,81 – 34,47). Tras comparar las medianas se describió una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$) entre ellas. Lo que significa que los pacientes del segundo grupo aumentaron su tiempo de supervivencia al combinar la TACE con otro tratamiento

locorregional. Diversos estudios y metaanálisis¹¹⁻¹³ muestran beneficio en la supervivencia con la combinación terapéutica, aunque tienen limitaciones metodológicas (número bajo de pacientes incluidos, riesgo de sesgo de selección, etc.). Uno de esos estudios¹³, de reciente aparición, propone una subclasificación del estadio B de la BCLC en 4, en la que para los estadios B1 y B2 estaría recomendada directamente la terapia combinada de TACE+RFA como tratamiento de elección. Se está investigando activamente la realización de tratamientos locorregionales combinados con la finalidad de aumentar la necrosis tumoral, y de forma indirecta la supervivencia, pero aún son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para confirmar estos resultados preliminares¹.

Asimismo, esta estrategia supone la combinación de un tratamiento paliativo (TACE) indicado en el estadio B de la BCLC, con tratamientos de intención curativa (ablación, resección quirúrgica) propiamente indicados para pacientes en estadio A de la BCLC. En este estudio fueron 68 (56%) los pacientes que recibieron tratamiento combinado. Esta combinación terapéutica podría deberse a 2 razones:

- Pacientes en estadio BCLC-A que no son candidatos a ningún tratamiento de intención curativa, o que sí lo son pero no han obtenido buenos resultados, y se les ofrece un tratamiento de menor prioridad que corresponda con un estadio más avanzado (migración de tratamiento). En algunos casos, si éste funcionara bien, podrían recuperar la indicación para un tratamiento de intención curativa.
- Pacientes en estadio BCLC-B, en los que tras la TACE se obtienen muy buenos resultados y convierten las características del CHC en aptas para el estadio A, consiguiendo la indicación de tratamiento de intención curativa.

Por consiguiente, en ambos casos la TACE podría tener la función de tratamiento para un «*downstaging*» o desescalaje de estadio. De manera que, los pacientes de CHC con características o indicación de tratamiento paliativo, tras un tratamiento exitoso (reducción del tamaño tumoral, necrosis completa de pequeños focos,...), consiguieran descender al estadio A, logrando así indicación de tratamiento con intención curativa, aumentando sus opciones de curación, el tiempo libre de enfermedad y el tiempo de supervivencia. Algunos estudios han descrito estrategias similares utilizando la TACE como «*downstaging*» antes de un trasplante hepático¹⁴.

Siguiendo con el presente estudio, también se dividió la muestra en 3 grupos para valorar la influencia del número de sesiones de TACE recibidas en el tiempo de supervivencia. La comparación entre las medianas reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$), sugiriendo que el tiempo de supervivencia aumenta a mayor número de sesiones recibidas por el paciente. En las comparaciones dos a dos, la única estadísticamente significativa fue la diferencia entre la mediana con una sola sesión y la obtenida con 3 o más sesiones ($p=0,002$).

Aunque la situación óptima sea conseguir la necrosis total del tumor desde la primera sesión de TACE, algunos pacientes responden mal y progresa la enfermedad, por lo que ya no reciben más sesiones, lo que podría explicar la supervivencia baja obtenida por este grupo (15,01 meses). En los pacientes que reciben 2 sesiones, el CHC está mejor controlado, si tras la primera sesión la respuesta es parcial o se aprecian restos tumorales, se realiza una segunda sesión. Además, cuando el CHC afecta a los dos lóbulos hepáticos, o se alcanza la dosis máxima de quimioterápico (150 mg) antes de embolizar todos los focos, se esperara 2-3 meses y se termina el procedimiento en una segunda sesión. Esto aumenta el número de sesiones sin conllevar que la respuesta vaya a ser peor, por lo que el tiempo de supervivencia no tendría por qué verse perjudicado en este grupo (19,97 meses). En el caso de que tras 1 o 2 sesiones se consiga una respuesta completa con necrosis tumoral, suelen pasar varios meses (aproximadamente 10) hasta que aparece una recidiva. Esta misma puede tratarse con una tercera o más sesiones de TACE. Aunque la enfermedad no se resuelva, puede mantenerse estable mediante más sesiones cuando sean necesarias, siempre que no estén contraindicadas. Estos serían los pacientes del tercer grupo, con un mayor tiempo de supervivencia (28,68 meses).

Por el contrario, también se debe considerar que los pacientes respondan mal a todas las sesiones de TACE que reciban. El tiempo mínimo entre sesiones es de 2-3 meses, por lo que los que hayan recibido 3 sesiones o más aun con mal resultado, supuestamente tendrán un tiempo de supervivencia mayor (por bajo que sea), que los que hayan recibido solo 1 con mal resultado. Este hecho podría estar influyendo en que sea el tercer grupo el que tenga una supervivencia mayor.

Por último, se analizó el tiempo libre de enfermedad en los pacientes con respuesta completa a la TACE. Previamente, se dividió la muestra en 3 grupos según el tipo de respuesta observada. En los pacientes con respuesta parcial o progresión no fue posible evaluar la recidiva, por lo que se estudió en el grupo con respuesta completa. El 70% recidivó, y la mediana del tiempo libre de enfermedad fue de 9,29 meses (IC 95% 5,41 – 13,18). Este tiempo libre de enfermedad, concuerda y es prácticamente idéntico al tiempo hasta recidiva o progresión descrito en la literatura científica, de aproximadamente 10 meses¹⁵.

En este caso también se utilizó la mediana porque difería mucho de la media (27,95 meses). Esto se debe a que 18 pacientes (30%) no llegaron a recidivar en el tiempo estudiado, y entre ellos 11 seguían vivos en la fecha del fin de la observación. De estos últimos 5 acababan de ser tratados y no dio tiempo a estudiar la recidiva en la TC de control, pero los otros 6 seguían vivos con tiempos de supervivencia muy altos, que suponen valores muy alejados del resto a la hora de calcular la media.

5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente trabajo se trata de un estudio observacional, de modo que hay que tener en cuenta varias limitaciones a la hora de valorar los resultados. Para una evaluación óptima de la supervivencia obtenida en los pacientes tratados con TACE, sería necesario que el propio investigador fijara los criterios para que un paciente recibiera el tratamiento o no. No obstante, en el estudio observacional de los pacientes tratados en el Hospital Universitario de Basurto, los resultados se ven influidos por el criterio clínico del médico que decide el tratamiento. Los pacientes de CHC presentan una gran variabilidad clínica, y pese a que la clasificación BCLC establece unos estadios y recomienda tratamientos para ellos, el médico decide en función de cada caso. Por ejemplo, los pacientes que pertenecen al estadio BCLC-B, tienen indicación de TACE. Sin embargo, en el Hospital Universitario de Basurto se estudia a los pacientes que dentro de este estadio tienen aparentemente un mejor pronóstico, y se intentan tratar mediante RFA, consiguiendo buenos resultados. Esta indicación podría estar provocando que finalmente los pacientes tratados con TACE sean los de peor pronóstico dentro de este estadio, observándose cifras más bajas de supervivencia.

Además el investigador tiene escaso control de las influencias de los factores de confusión sobre los resultados del estudio. Debido a esta falta de control, cada estudio observacional tiende a ser único, siendo muy difícil reproducir los resultados por otro investigador.

Por otro lado, al ser de corte transversal retrospectivo, se dispone de más tiempo de observación de los pacientes más antiguos, y muy poco en los casos más recientes. Este hecho choca con el perfeccionamiento de la técnica TACE que refleja la literatura científica en los últimos años, y que conlleva mejores resultados de supervivencia. En el presente estudio tienen más peso los pacientes tratados primero, pudiendo influir en la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

Por último, durante el tiempo observado se producen pérdidas de seguimiento en algunos pacientes, que no se pueden controlar. El tamaño y la distribución de la muestra tampoco son controlables, lo que puede influir en los resultados.

6. CONCLUSIONES

El tiempo de supervivencia y el tiempo libre de enfermedad de los pacientes con CHC (BCLC-B) tratados con TACE en el Hospital Universitario de Basurto concuerda con los resultados descritos en la literatura científica.

La combinación de la TACE con tratamientos locorregionales aporta un beneficio en la supervivencia, tal y como está descrito en la literatura.

Se ha observado un mayor tiempo de supervivencia en los pacientes con 3 o más sesiones de TACE.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Medicina Clínica [Internet]. 2016;146(11):511.e1-511.e22. Disponible en: <http://dx-doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>

2. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;359(9319):1734-1739.
3. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-1171.
4. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-442.
5. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245-55.
6. Bilbao JJ, Páramo M, Madrid JM, Benito A. Tratamiento del hepatocarcinoma: ablación y embolización arterial. *Radiología [Internet]*. 2018;60(2):156-166. Disponible en:<https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.09.004>.
7. García-Hidalgo Alonso M, Lanciego Pérez C, De La Cruz Pérez G, Velasco Gómez J, Pinto Varela J, García-García L. Quimioembolización de hepatocarcinoma mediante TACE-precisión: resultados al 2.º año en un hospital general. *Radiología*. 2010;52(5):425-431.
8. Burrel M, Llovet JM, Reig M, Ayuso C, Bruix J, Llovet CR de, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of Hepatology*. 2012;56(6):1330-1335.
9. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A et al. Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2012;35(5):1119-1128.
10. Megías Vericat J, García Marcos R, López Briz E, Gómez Muñoz F, Ramos Ruiz J, Martínez Rodrigo J et al. Quimioembolización transarterial con partículas liberadoras de doxorubicina frente a quimioembolización transarterial convencional

en carcinomas hepatocelulares irresecables: un estudio de eficacia, seguridad y gastos. *Radiología* [Internet]. 2015;57(6):496-504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2015.01.008>

11. Wang W, Shi J, Xie W. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver International*. 2010;30(5):741-749.

12. Ni J, Liu S, Xu L, Sun H, Chen Y. Transarterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation versus TACE and PRFA monotherapy in the treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2013;139(4):653-659.

13. Hirooka M, Hiraoka A, Ochi H, Kisaka Y, Joko K, Michitaka K et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization With or Without Radiofrequency Ablation: Outcomes in Patients With Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2018;210(4):891-898.

14. Chapman W, Doyle M, Stuart J, Vachharajani N, Crippin J, Anderson C et al. Outcomes of Neoadjuvant Transarterial Chemoembolization to Downstage Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation. *Transactions of the Meeting of the American Surgical Association*. 2008;126:260-268.

15. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;52(2):762-773.