

## ANEXOS

**Anexo 1.** Variables recogidas en la tabla Excel.

### 1. Relativas al paciente

Fecha de nacimiento, número de historia clínica, nombre y apellidos, iniciales, sexo, edad, tipo de cirrosis, realización o no de biopsia y fecha de la misma en caso afirmativo, presencia/ausencia hipertensión portal, presencia/ausencia ascitis, presencia/ausencia encefalopatía, bilirrubina (mg/dl), albúmina (g/dl), creatinina plasmática (mg/dl), tiempo de protrombina (s;%), INR, AFP (ng/ml), ECOG, Child-Pugh, MELD, comorbilidades, número de nódulos y sumatorio (cm)/masa no medible, tratamiento previo a la TACE, fecha de fallecimiento, causa y comentarios.

### 2. Relativas al procedimiento

Fecha 1<sup>a</sup> TACE, embolización selectiva/lobar, dosis (mg) Doxorrubicina, número de viales DC bead 300-500 micras, número de viales adicionales de micropartículas, complicaciones tras el procedimiento.

Fecha 2<sup>a</sup> TACE, embolización selectiva/lobar, dosis (mg) Doxorrubicina, número de viales DC bead 300-500 micras, número de viales adicionales de micropartículas, complicaciones tras el procedimiento.

Control (fecha), AFP, mRECIST.

Tratamiento adicional tras 1<sup>a</sup> TACE.

Tratamiento adicional tras 2<sup>a</sup> TACE.

Fecha 3<sup>a</sup> TACE, embolización selectiva/lobar, dosis (mg) Doxorrubicina, número de viales DC bead 300-500 micras, número de viales adicionales de micropartículas, complicaciones tras el procedimiento.

Control (fecha), AFP, mRECIST.

Tratamiento adicional tras 3<sup>a</sup> TACE.

Fecha 4<sup>a</sup> TACE, embolización selectiva/lobar, dosis (mg) Doxorrubicina, número de viales DC bead 300-500 micras, número de viales adicionales de micropartículas, complicaciones tras el procedimiento.

Control (fecha), AFP, mRECIST.

Tratamiento adicional tras 4<sup>a</sup> TACE.

Fecha 5<sup>a</sup> TACE, embolización selectiva/lobar, dosis (mg) Doxorrubicina, número de viales DC bead 300-500 micras, número de viales adicionales de micropartículas, complicaciones tras el procedimiento.

Control (fecha), AFP, mRECIST.

Tratamiento adicional tras 5<sup>a</sup> TACE.

Fecha último control.

**Anexo 2.** Protocolo de actuación HCU Zaragoza en un paciente que va a recibir TACE y descripción de la técnica. (Ver algoritmo 1 y cronograma 1)

En un primer momento, los pacientes diagnosticados de HCC son valorados por el comité de tumores (compuesto por digestólogos y radiólogos intervencionistas y clínicos), donde se decide qué tratamiento es el más adecuado para cada paciente. En caso de que los pacientes vayan a ser sometidos a TACE, son citados en el servicio de Radiología Intervencionista.

En una primera visita, el paciente acude para que le expliquen el procedimiento al que va a ser sometido y firme, si está de acuerdo, el consentimiento informado. Además, se revisan las cifras de bilirrubina y el estado de la coagulación para comprobar que la función hepática es adecuada. Si todos los parámetros son correctos y el paciente está conforme, se programa la primera sesión de TACE.

Es primordial que antes de profundizar más conozcamos el fundamento del empleo de técnicas endovasculares en el HCC.

La progresión del HCC está muy ligada al desarrollo de neoangiogénesis. En los estadios más precoces, el tumor no está muy vascularizado y recibe su aporte sanguíneo a través de la vena porta y la arteria hepática. Sin embargo, cuando la neoplasia crece, el aporte sanguíneo es en su mayoría dependiente de la arteria hepática. Los HCC más extensos reciben su aporte casi en su totalidad de la arteria hepática. Esta característica vascularización arterial proporciona la base para el desarrollo de la obstrucción arterial como una terapia efectiva. La obstrucción arterial aguda da lugar a una necrosis isquémica tumoral con una alta tasa de respuestas objetivas. <sup>(8)</sup>

En cuanto a la técnica empleada debemos tener en cuenta una serie de consideraciones. Generalmente el acceso vascular se consigue a través de la arteria femoral empleando la técnica de Seldinger. Esta consiste en la colocación de una aguja en el punto de acceso vascular, por dentro de la cual se introduce una guía (0,35 pulgadas); posteriormente se retira la aguja y se introduce el catéter (4-5 F) a través de la guía. Finalmente se retira la guía y el catéter queda de este modo situado en posición intravascular.

Se avanza el catéter por la arteria femoral, ilíaca externa, aorta y tronco celíaco, hasta llegar a la arteria hepática común, donde se procede al cambio de calibre del catéter por uno menor (2-2,8F) con el fin de maximizar el efecto terapéutico en las lesiones diana, minimizar el daño en las zonas hepáticas

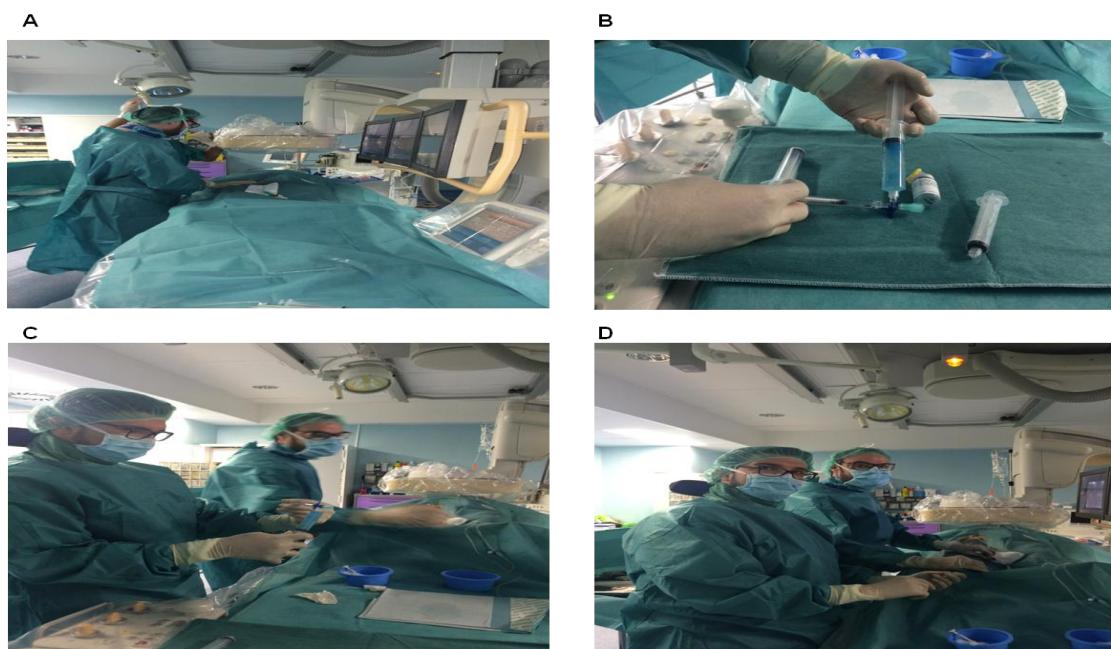
sanas y evitar el vasoespasmo.<sup>(8,9)</sup> Se sigue avanzando hasta alcanzar la arteria hepática propia y se inyecta contraste.

Es importante realizar en primer lugar una portografía indirecta si no se ha asegurado previamente mediante eco-doppler la permeabilidad de la vena porta. Luego se procede a valorar las áreas de realce patológico y posteriormente a embolizar selectiva o supraselectivamente (lo ideal) las ramas de las que depende el tumor. Debemos prestar especial atención a la localización de la arteria gastroduodenal y de la arteria cística, puesto que su embolización tendrá nefastas consecuencias para el paciente.

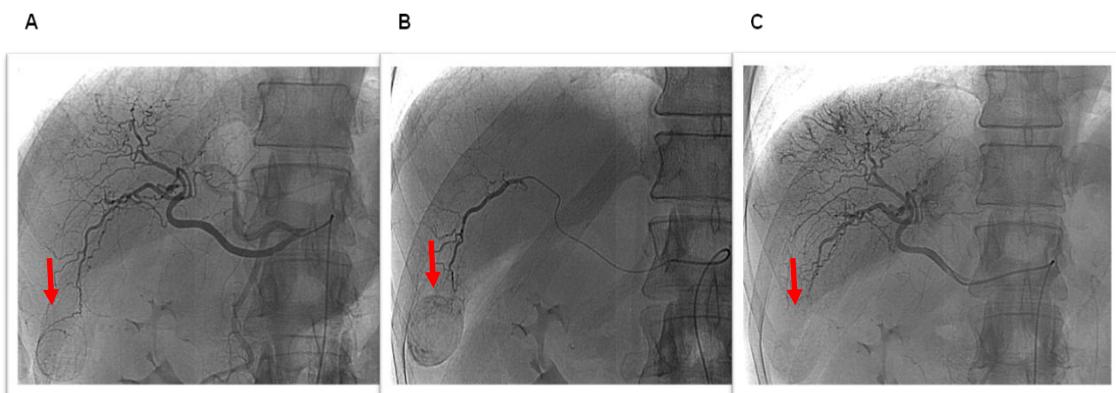
El material embolizante introducido consta de partículas cargables (DC bead) de 300-500 micras cargadas con Doxorrubicina. Cada vial contiene 75 mg de Doxorrubicina y lo máximo admitido por sesión son 2 viales de DC bead, es decir, 150 mg de Doxorrubicina. La dosis administrada a cada paciente dependerá de la carga tumoral y de la función hepática.<sup>(8,10)</sup> Si una vez administrados los 2 viales todavía quedan realces tumorales, se puede proceder a la embolización de los mismos con partículas de embolización permanente esféricas calibradas hasta lograr su oclusión.

A continuación se realiza una angiografía de control para valorar fundamentalmente 3 aspectos: ausencia de realce tumoral, ausencia de oclusión proximal de los vasos (puesto que puede haber recanalización por colaterales) y que los vasos no patológicos sean permeables (Figura 3; Figura 4).

Finalmente se procede a la retirada del material y cierre del acceso arterial mediante dispositivos de cierre endovascular.



**Figura 3.** Equipo de Radiología Intervencionista HCU; TACE. **A:** Acceso mediante técnica de Seldinger por vía femoral. **B y C:** Preparación del cóctel de partículas DC bead cargadas con Doxorrubicina. **D:** Inicio de la técnica.



**Figura 4.** **A:** Angiografía prequimioembolización. Lesión con captación de contraste (flecha). **B:** Microcateterismo supraselectivo. **C:** Resultado final.

Es importante tener en cuenta que el esquema ideal de TACE debe permitir la máxima concentración sostenida del fármaco quimioterapéutico dentro del tumor con una exposición sistémica mínima, combinada con una obstrucción de los vasos que nutren al tumor. Aunque la TACE convencional con administración de una emulsión de agente anticanceroso con lipiodol seguido de agentes embólicos ha sido la técnica más popular, la introducción de las partículas cargables (DC bead) ha proporcionado una atractiva alternativa a los regímenes basados en lipiodol. Los estudios experimentales han demostrado que la TACE con DC bead tiene un perfil farmacocinético seguro y resultados eficaces en cuanto a la destrucción de células tumorales en modelos animales. Además, experiencias clínicas han confirmado que las partículas DC bead proporcionan un efecto citotóxico e isquémico localmente con baja exposición sistémica a tóxicos.<sup>(10)</sup>

En cuanto a las complicaciones del procedimiento, tenemos de 2 tipos, derivadas de la técnica en sí (angiografía) y derivadas de la quimioembolización.

Debemos tener en cuenta que las complicaciones de los procedimientos transcatéter pueden ocurrir por acceder al vaso adecuado para administrar la terapia o como resultado del efecto del tratamiento en tejidos cancerosos o no cancerosos.<sup>(11)</sup>

- Derivadas de la técnica (angiografía):
  - Reacción al medio de contraste.
  - Hematoma en el punto de punción.
  - Pseudoaneurisma.
  - Hemoperitoneo (por puncionar la arteria femoral en un punto muy superior).
  - Fístula arterio-venosa.

- Derivadas de la quimioembolización:
  - Embolización de territorios no deseados, siendo el más peligroso la arteria gastroduodenal.
  - Embolización en HCC con fistulas (por ello es muy importante hacer un buen diagnóstico angiográfico previo).
  - Síndrome postembolización, con la triada clínica de fiebre, dolor y náuseas y/o vómitos. <sup>(8)</sup>
  - Infección del lecho embolizado.

La medicación empleada en el procedimiento es la siguiente:

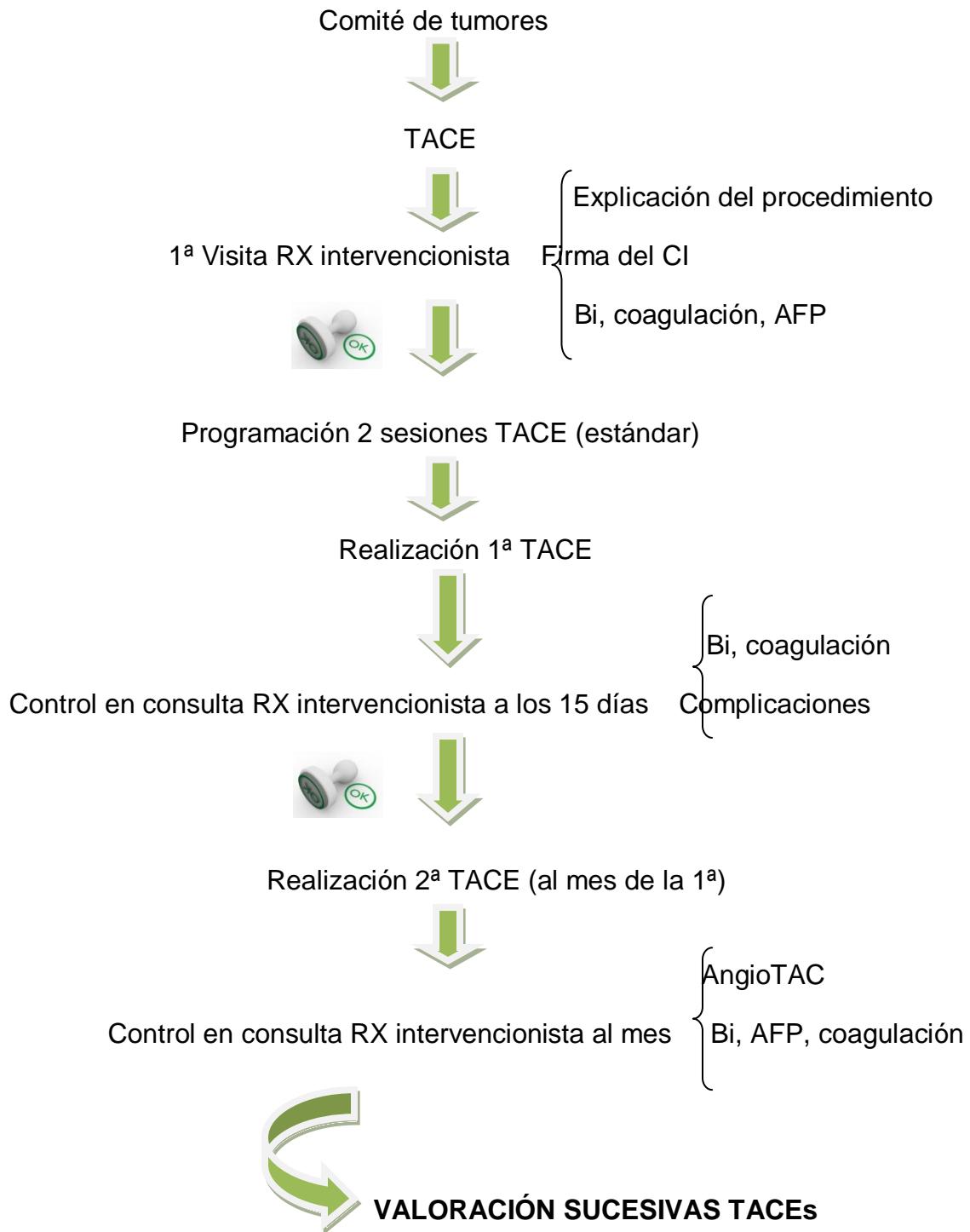
- Premedicación: Antiemético +/- analgesia.
- Durante el procedimiento: Antibioterapia profiláctica + fármaco quimioterápico + corticoides +/- analgesia.
- Despues del procedimiento: Antiemético + analgesia (según los escalones de la OMS).

Una vez realizado el procedimiento, el paciente suele permanecer ingresado 24 horas y, si no hay complicaciones, se procede al alta hospitalaria. A los 15 días se programa revisión en consulta para valorar la función hepática y las posibles complicaciones del cateterismo; es importante confirmar que las enzimas hepáticas se han normalizado antes de llevar a cabo la segunda sesión de TACE. <sup>(10)</sup> Si no ha habido incidencias, se programa una segunda quimioembolización al mes; tras la segunda quimioembolización se hace control mediante pruebas de imagen y se valora la función hepática, coagulación y AFP. En función de los resultados se programan o no sucesivas sesiones de TACE, con controles posteriores (prueba de imagen valorada mediante criterios mRECIST más analítica sanguínea con coagulación, marcadores de daño hepático y AFP) tras cada sesión.

Las sesiones de TACE son repetidas hasta la aparición de progresión sintomática, diseminación extrahepática o invasión vascular, desarrollo de fallo hepático, aparición de efectos adversos severos o existencia de donante compatible en los casos en los que la quimioembolización se realice como tratamiento puente al trasplante. Cuando la progresión no es tratable mediante TACE, los pacientes son evaluados para tratamientos de segunda línea (Sorafenib, tratamiento sintomático). <sup>(10,12)</sup>

Debemos tener en cuenta que los candidatos óptimos para la TACE son pacientes asintomáticos con función hepática compensada sin diseminación extrahepática o invasión vascular, características que definen el estadio B de la BCLC. Sin embargo la TACE también se aplica a pacientes en estadio más precoz (BCLC A) que no son candidatos a cirugía o ablación o también con el fin de evitar la progresión de la enfermedad en pacientes que se encuentran en la lista de espera para trasplante hepático. <sup>(10,12)</sup>

**Algoritmo 1.** Protocolo de actuación HCU Zaragoza en un paciente que va a recibir TACE



**Cronograma 1.** Seguimiento de un paciente sometido a tratamiento estándar de 2 TACEs.

	Previo	0 meses	½ mes	1 mes	2 meses	6 meses	12 meses
TACE							
Angio TAC							
Laboratorio: AFP							
Laboratorio: función hepática							
Laboratorio: coagulación							

### Anexo 3. Resultados

Pacientes			
	TOTAL	MEDIA	SD = desviación estándar
<b>Edad</b>	38	66,11	9,35
	<b>TOTAL</b>	<b>Varón</b>	<b>Mujer</b>
<b>Sexo</b>	38	68,4	31,6

TACE	TOTAL	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	Log Rank
	38	28,9	47,4	23,7	0,018

	TOTAL	%	Log Rank
<b>TACE + TOH</b>	10	26,3	0,011
<b>TACE + RFA</b>	7	18,42	0,411
<b>TACE + OH</b>	0	0	
<b>TACE + RFA + OH</b>	2	5,3	0,491

CHILD PUGH	A	B	Log Rank
	19 / 50%	19 / 50%	0,216

MELD	< 10 pts.	10 - 18 pts.	> 18 pts.	Log Rank
	19 / 50%	19 / 50%	0 / 0%	891.676

CIRROSIS	VHC	VHB	OH	MIXTO
	18 / 47,4%	0 / 0%	12 / 31,6%	8 / 21,1%

	TOTAL	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	SD
<b>NODULOS</b>	34	1	4	1,68	1	1,01
<b>SUMATORIA TAMAÑO (cm)</b>	34	1,8	10	4,26	3,6	2,27
<b>Masas o Nódulos no medibles</b>	4 / 10,5%					

	mRECIST				
	TOTAL	CR	PR	SD	PD
<b>2 TACE + Control TC</b>	33	15 / 34,1 %	12 / 27,3 %	2 / 4,5 %	4 / 9,1 %
<b>&gt; 2 TACE + Control TC</b>	27	11 / 25 %	7 / 15,9 %	3 / 6,8 %	6 / 13,7 %

\* CR = Respuesta Completa, PR = Respuesta Parcial, SD= Estabilidad de la enfermedad y PD = Progresión de la Enfermedad

	Log-Rank
<b>TACE-cod</b>	<b>0,018</b>
<b>TACE+TOH</b>	<b>0,011</b>
<b>TACE+RFA</b>	<b>0,411</b>
<b>TACE+OH</b>	
<b>TACE+RFA+OH</b>	<b>0,49</b>

TOH																	
RF																	
NO												SI					
Alcoholización												Alcoholización					
NO			SI						NO			SI					
< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE
2	7	0	9	0	0	0	9	0	1	0	1	0	0	0	0	1	24
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
8,33%	29,17%	0,00%	37,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	4,17%	0,00%	4,17%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	4,17%	100,00%
0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

No TOH																		
RF																		
NO												SI						
Alcoholización												Alcoholización						
NO			SI						NO			SI						
< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	< 1 TACE	2 TACE	> 2 TACE	
vivos	1	6	3	10	0	0	0	0	10	1	1	1	3	1	0	0	1	4
muertos	4	2	4	10	0	0	0	0	10	2	0	1	3	0	1	0	1	4
vivos	4,17%	25,00%	12,50%	41,67%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	41,67%	4,17%	4,17%	4,17%	12,50%	4,17%	0,00%	0,00%	4,17%	16,67%
muertos	28,57%	14,29%	28,57%	71,43%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	71,43%	14,29%	0,00%	7,14%	21,43%	0,00%	7,14%	0,00%	7,14%	28,57%

No TOH											
Vivos			Muertos			P	Dif				
Tiempo Medio			Tiempo Medio								
Meses			Meses								
< 1 TACE			12,00								
2 TACE			12,14			5,00					
> 2 TACE			21,00			26,40					
						0,002734					
						0,67					
						7,14					
						-5,4					