



Quimioembolización en el hepatocarcinoma. Análisis de supervivencia en 37 pacientes en el HCU Lozano Blesa

Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. Survival analysis in 37 patients in HCU Lozano Blesa

Alonso S^{a*}, Alonso N^a, Amador P^a, Bosch J^b, García E^a, Guirola JA^b

^a Servicio Radiología Intervencionista. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España

^b Unidad de Cirugía Mínimamente Invasiva Guiada por Imagen. Grupo de Investigación en Técnicas de Mínima Invasión (GITMI). Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recibido: 25 de junio de 2015

Aceptado: 10 de abril de 2016

Disponible *online*: 22 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Hepatocarcinoma

Quimioembolización terapéutica

Supervivencia

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma

Therapeutic chemoembolization

Survival

RESUMEN

Objetivo: Valorar la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) tratado mediante 1, 2 o más de 2 sesiones de quimioembolización transarterial (*transarterial chemoembolization*, TACE) en el Hospital Clínico Universitario (HCU) Lozano Blesa (febrero 2010 - mayo 2015).

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica del HCC y de la TACE, así como revisión de la base de datos del HCU de 38 pacientes con HCC tratados con TACE, valorando la supervivencia en función del número de sesiones realizadas y la respuesta al tratamiento mediante pruebas de imagen.

Resultados: El número mínimo de sesiones de TACE fue 1 y un 50 % de los pacientes habían recibido terapia complementaria a la TACE. Tras la segunda TACE, se valoró la respuesta al tratamiento mediante los criterios mRECIST (*modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), contando con un total de 33 pacientes, obteniéndose en un 45 % una respuesta completa. En aquellos pacientes que recibieron más de 2 TACEs (27), se produjo respuesta completa en el 41 %. La supervivencia fue mayor en aquellos pacientes que recibieron 2 o más de 2 TACEs respecto a los que recibieron 1 sola sesión. Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes que se sometieron a TACE como tratamiento único o TACE más TOH (Trasplante Ortotópico Hepático); sin embargo no se detectaron diferencias significativas en los pacientes que recibieron TACE junto con tratamiento ablativo respecto a los que recibieron TACE.

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: saraalo_2@hotmail.com (Alonso S)

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

| ABSTRACT

Aims: To evaluate the survival of patients with HCC treated with transarterial chemoembolization (TACE) in the University Clinic Lozano Blesa Hospital (February 2010 - May 2015).

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

Results: The minimum number of sessions was 1, and 50% of patients have received complementary therapy to TACE. After the second TACE, treatment response was evaluated by the mRECIST criteria (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), with a total of 33 patients, with 45% complete response assessed. In those patients who received more than 2 TACEs (27) there was a complete remission in 41%. Survival was higher in patients who received 2 or more than 2 TACEs compared with those receiving 1 single session. Statistically significant differences in survival were observed in patients who underwent TACE alone or liver transplant + TACE compared to those receiving ablative treatment + TACE.

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

| INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma (HCC) se define como la neoplasia maligna primaria del hígado más frecuente, con origen en los hepatocitos, siendo una causa importante de muerte a nivel mundial. Las estrategias de tratamiento varían en función del estadio de la enfermedad, de la función hepática y de las comorbilidades del paciente. A pesar de los numerosos avances en este campo, muchas veces no se consigue llegar al diagnóstico en una fase temprana de la enfermedad, siendo el tratamiento paliativo o el sintomático las únicas opciones que se pueden ofrecer a estos pacientes¹⁻³.

La clasificación del grupo BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) estadifica a los pacientes en función de la masa tumoral, función hepática y estado clínico, asignando a cada grupo un tratamiento de elección así como la supervivencia estimada. La quimioembolización transarterial es el tratamiento de primera línea de los pacientes en estadio B; su uso se está extendiendo tanto a pacientes en estadio A no candidatos a tratamientos potencialmente curativos, para evitar la progresión de los pacientes

en lista de espera para trasplante o en estadios más avanzados en casos seleccionados. En algunos casos no candidatos a tratamientos curativos podría optarse a los mismos si la respuesta tras la quimioembolización consigue reducir el estadio BCLC (*downstaging*).

La hipótesis que nos planteamos tras la revisión de la bibliografía fue que la quimioembolización transarterial mejora la supervivencia de los pacientes en estadio B de la clasificación BCLC, pacientes en estadio A no candidatos a cirugía ni ablación o pacientes en lista de espera para recibir TOH. Los objetivos a cumplir tras la realización de nuestro estudio fueron los siguientes: Valorar la supervivencia de los pacientes tratados con 1 TACE, 2 TACEs y > 2 TACEs (objetivo principal); Valorar si existe correlación entre el grado Child-Pugh y la puntuación obtenida en la escala MELD con la supervivencia; Valorar si la combinación de TACE junto con otros procedimientos, como trasplante ortotópico hepático (TOH) o técnicas percutáneas (radiofrecuencia -RF-, alcoholización -OH-) se acompaña de un aumento en la supervivencia; Evaluar la respuesta tumoral

al tratamiento mediante los criterios mRECIST (*modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); Revisar las posibles indicaciones de la quimioembolización.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes tratados mediante TACE en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) desde febrero de 2010 a mayo de 2015, registrándose un total de 38 pacientes.

- Pacientes con HCC en estadio inicial que no fueron candidatos para resección, trasplante, ablación, fracaso de las mismas o recidiva
- Pacientes en estadio B de la BCLC
- ECOG 0
- Adecuado perfil de coagulación
- Adecuada función hepática (BT < 3 mg/dl)
- Función renal adecuada (TFG > 60 ml/min/1,73 m²)

Tabla 1. Criterios de inclusión en el estudio

Técnica de TACE

En todos los procedimientos se empleó como agente embolizante microesferas DC-BEAD (BTG. Farnham. UK) cargadas con 75 mg de adriamicina por cada vial; se emplearon un máximo de 2 viales (150 mg de adriamicina) por paciente, siendo el objetivo la desaparición del realce de las lesiones en la angiografía de control.

Materiales

Se diseñó una base de datos en el programa Excel 2010 (Microsoft Corporation. Washington, DC. USA) con el fin de recopilar la información de los 38 pacientes incluidos en el estudio.

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

Se analizaron todas las imágenes radiológicas, para lo cual se contó con la ayuda de un radiólogo experto en

la materia que analizó y completó, utilizando el sistema informático PACS (*Picture Archiving and Communication System*), los informes radiológicos en relación con la clasificación mRECIST y valorar así la respuesta al tratamiento.

Para el análisis estadístico de los datos se empleó el programa informático SPSS versión 21 para Macintosh (SPSS, Inc. Chicago, IL. USA).

Métodos

Se estudiaron distintas variables que pudieran influir en la supervivencia de los pacientes: Se cuantificaron diferentes parámetros analíticos que incluyen bilirrubina, albúmina, creatinina, AFP, INR (*International Normalized Ratio*) y tiempo de protrombina, así como la presencia/ausencia de ascitis, encefalopatía y/o hipertensión portal. Con estos datos fue posible calcular el estadio Child-Pugh y MELD de cada paciente; Se calculó el ECOG inicial y post-TACE de cada paciente, así como la presencia de comorbilidades; Se valoró la etiología de la cirrosis, clasificando a los pacientes en 4 grupos: Grupo 1: VHC +, Grupo 2: VHB +, Grupo 3: Alcohol y Grupo 4: Mixta; Se valoró la respuesta terapéutica a la TACE según los criterios de mRECIST. En nuestro centro la técnica empleada fue la angio-TC, obteniendo imágenes en fase arterial, venosa precoz y tardía. De acuerdo con ellos, se contemplaron 4 tipos de respuesta^{4,5} (Tabla 2); Se registró la fecha de fallecimiento de los pacientes y la causa de la misma; Se valoró si el número de sesiones de TACE recibidas por cada paciente o la administración de tratamientos complementarios se correlacionaba con una mayor supervivencia, para lo cual se realizaron

Respuesta completa	Desaparición de cualquier realce tumoral en todas las lesiones diana
Respuesta parcial	Al menos un 30 % de disminución en la suma de los diámetros de las lesiones diana viables (aquellas que realzan en fase arterial), tomando como referencia la suma de los diámetros de base de las lesiones diana
Progresión de la enfermedad	Aumento de al menos el 20 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana viables
Enfermedad estable	Todos los casos que no cumplen los criterios de respuesta parcial o progresión de la enfermedad

Tabla 2. Respuesta terapéutica a la TACE

curvas de tipo Kaplan-Meier obteniendo el Log-Rank para valorar la significación estadística; Para la valoración de la supervivencia se tomó como referencia la fecha de la primera sesión de TACE.

En este estudio se han seguido los protocolos establecidos para acceder a los datos de las historias clínicas. Los métodos anteriormente expuestos han cumplido las normas éticas del comité de investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

Análisis estadístico

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

RESULTADOS

Entre febrero de 2010 y mayo de 2015, 38 pacientes recibieron TACE en el HCU. De estos, un 68,4 % eran varones y un 31,6 % mujeres, siendo la edad media de 66,11 años.

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

En cuanto a la puntuación obtenida en las escalas de evaluación del estado de la enfermedad hepática crónica, un 50 % tenían un Child-Pugh A y un 50 % un Child-Pugh B. La puntuación en la escala MELD fue < 10 en un 50 % y 10-18 en un 50 %.

El estado funcional previo a las sesiones de TACE de todos los pacientes, evaluado mediante la escala ECOG fue 0, es decir, asintomáticos.

De los 38 pacientes, 19 (50 %) habían recibido otra terapia además de la TACE.

Tras la realización de la segunda sesión de TACE se evaluó la respuesta al tratamiento valorando la angio-TC mediante los criterios mRECIST (Fig. 1), contando con un total de 33 pacientes, de los cuales 15 (45%) presentaron una respuesta completa, 12 (36%) una respuesta parcial, 2 (6 %) enfermedad estable y 4 (12 %) progresión de la enfermedad.

En aquellos pacientes que recibieron más de 2 TACEs (un total de 27) se produjo remisión completa en 11 (41%), respuesta parcial en 7 (26%), enfermedad estable en 3 (11%) y en 6 (22 %) progresión de la enfermedad.

En lo que respecta al análisis de la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, no se obtuvieron

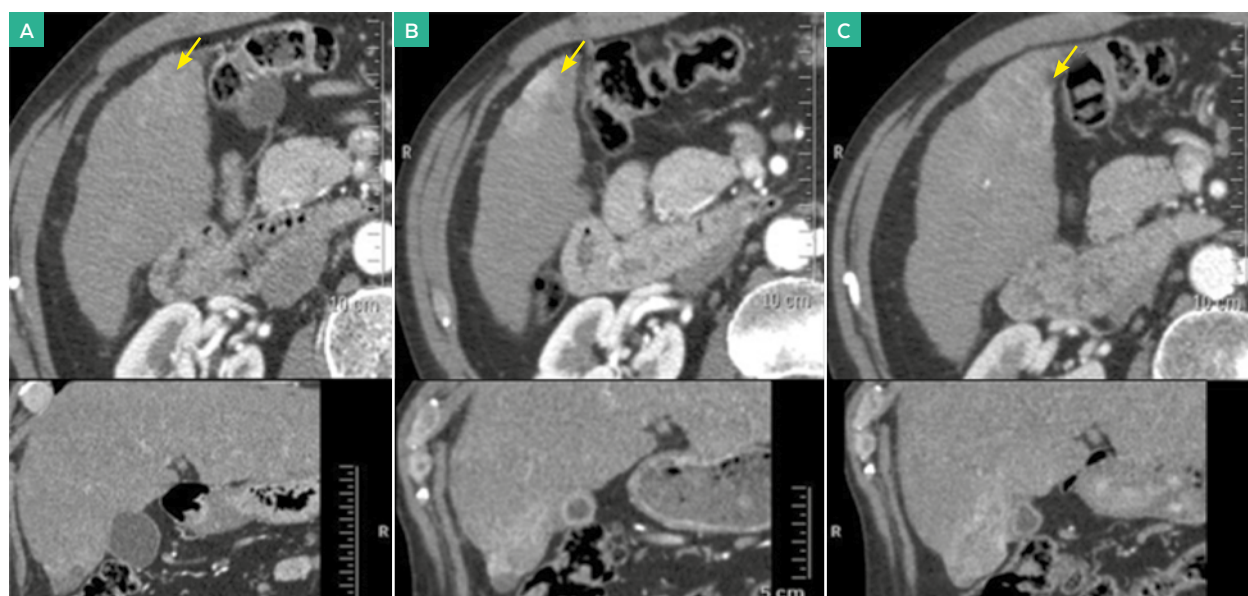


Figura 1. Aplicación de los criterios mRECIST para HCC. TAC con contraste en fase arterial. A. TAC diagnóstico. Lesión con realce arterial (flecha). B. TAC control tras 2 sesiones de TACE valorado como progresión de la enfermedad. C. TAC control tras 3ª TACE valorado como enfermedad estable. Finalmente no se consiguió controlar la enfermedad, por lo que el paciente pasó a tratamiento paliativo con Sorafenib

diferencias estadísticamente significativas en la misma en función de la puntuación obtenida en la clasificación Child-Pugh ($p = 0,216$) o MELD ($p = 891,676$).

En cuanto al número de TACEs recibidas por paciente, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función del número de sesiones recibidas. Se obtuvo una mayor supervivencia a los 3, 6, 12 (Fig. 2) y 48

meses (Fig. 4) en aquellos que habían recibido más de 2 TACEs respecto a los que habían recibido solo 1 ó 2 sesiones ($p = 0,018$). Sin embargo, a los 24 meses (Fig. 3) la supervivencia de los pacientes que habían sido tratados con 2 TACEs fue mayor respecto a aquellos que habían recibido más de 2 ($p = 0,018$). A los 3 y 6 meses la supervivencia de los pacientes tratados con 1 TACE fue mayor que aquellos que habían recibido 2 sesiones.

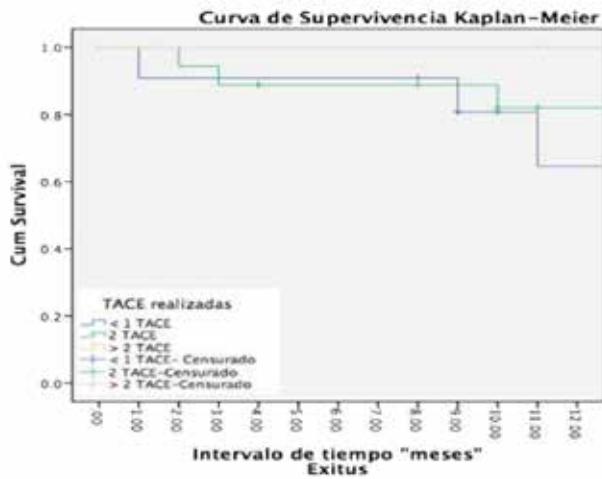


Figura 2. Curva de supervivencia a los 12 meses tras la realización de la primera sesión de TACE. Obsérvese que se ha clasificado a los pacientes en función del número de TACEs realizadas (1 TACE, 2 TACEs, > 2 TACEs)

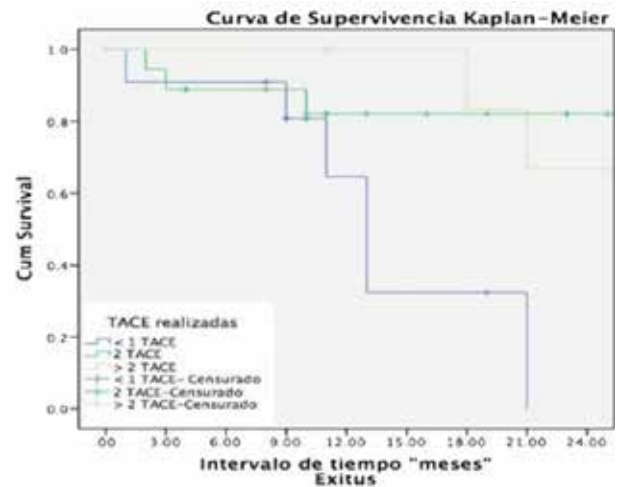


Figura 3. Curva de supervivencia a los 2 años tras la realización de la primera sesión de TACE

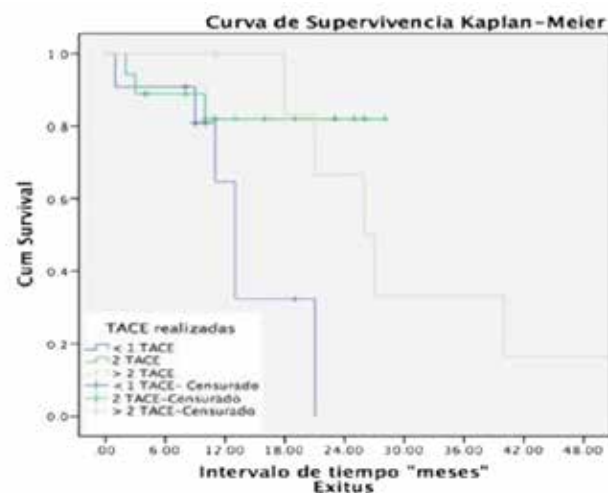


Figura 4. Curva de supervivencia a los 4 años tras la realización de la primera sesión de TACE

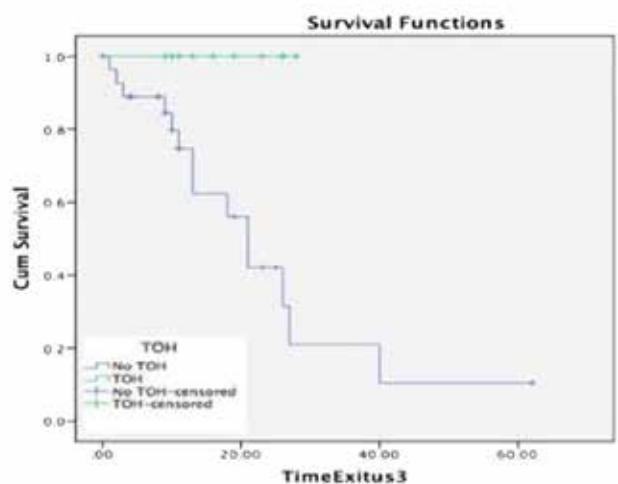


Figura 5. Curva de supervivencia a los 5 años comparando a los pacientes que recibieron TACE más TOH versus los que recibieron sólo TACE

En lo que respecta a la administración de tratamientos complementarios a la TACE, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 5 años de aquellos pacientes que habían recibido TOH respecto a los que no lo habían recibido ($p=0,011$) (Fig. 5). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los pacientes que recibieron TACE más RF ($p = 0,411$) o TACE más RF más OH ($p = 0,491$) con respecto a los que solo recibieron TACE.

Al final del periodo estudiado 24 pacientes estaban vivos y 14 habían fallecido. Se comparó la supervivencia de los diferentes subgrupos de pacientes (TACE +/- TOH +/- RF +/- OH +/- RF y OH conjunto), obteniéndose mayor porcentaje de pacientes vivos en aquellos que habían sido tratados con 2 o más de 2 sesiones de TACE en ausencia de técnicas ablativas.

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

DISCUSIÓN

El HCC es un grave problema médico a nivel mundial, con una incidencia en España de 5.522 casos/año y una mortalidad de 4.536 casos/año⁶ (datos de 2012). El tratamiento de elección es la cirugía/TOH. Sin embargo, no todos los pacientes son beneficiarios de la cirugía y el TOH se puede demorar. Para unos y otros pacientes la ablación tumoral por medios físicos constituye una buena alternativa. No obstante, existen muchas situaciones en las que la ablación no es técnicamente posible o no está indicada. En estos pacientes la quimioembolización se convierte en el siguiente eslabón, pudiendo ser el tratamiento paliativo que permita prolongar la supervivencia de estos pacientes o posibilite que lleguen al TOH.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio proporcionan información relevante en diferentes aspectos. En lo que respecta al análisis de la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, los pacientes tratados con 1 TACE tuvieron mayor supervivencia acumulada a los 3 y 6 meses respecto a los que habían recibido 2 sesiones porque respondieron mejor al tratamiento. La mayor sobrevida del subgrupo de pacientes con 2 TACEs a los 24 meses es debido a que muchos de ellos recibieron TOH tras 2 sesiones de TACE. La explicación a la pérdida de seguimiento de algunos pacien-

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

En nuestro estudio no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función de la puntuación obtenida en las escalas Child-Pugh y MELD. Esto contrasta con la información obtenida en otros en los que una menor puntuación en estas escalas se relacionaba con una mayor supervivencia^{7,8}. Es posible que si nuestro número de pacientes (N) fuese mayor sí se encontrasen diferencias significativas.

Debemos tener en cuenta que es fundamental para realizar este procedimiento que el paciente tenga una función hepática preservada y que no presente sintomatología alguna. En caso de que estos requisitos no se cumplan se deberá valorar otro tratamiento (paliativo, sintomático)^{1,3,9}.

Podemos afirmar que la quimioembolización transarterial induce remisiones completas y parciales en un elevado porcentaje de los casos, apreciándose más esta diferencia en los pacientes que recibieron 2 TACEs frente a los que recibieron más de 2. Esto puede ser debido a que los pacientes que se someten a más de 2 TACEs sean también aquellos en los que las anteriores sesiones no han sido del todo eficaces.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos en nuestro estudio descriptivo retrospectivo, podemos concluir que la TACE mejora la supervivencia de los pacientes en estadio B de la BCLC o estadio A no candidatos a cirugía ni ablación y ayuda a evitar la progresión de la enfermedad en aquellos que se encuentran en lista de espera para TOH. Estos resultados apoyan los ya obtenidos en otros estudios como Takayasu et al.⁸, Burrell et al.⁹, Llovet et al.¹⁰.

Se debe tener en cuenta que se pueden derivar limitaciones al tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo con una N pequeña. Además, el hecho de que sean pacientes oncológicos, hace que el seguimiento se realice por varios servicios, con la dificultad que esto supone para recopilar los datos de las historias clínicas.

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

| AGRADECIMIENTOS

Mi más sincera gratitud a todo el equipo del servicio de Radiología Intervencionista del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, grandes profesionales y

mejores personas. Sin vuestro apoyo y ayuda no habría sido posible realizar este trabajo.

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

| CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

| BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez de Lope C, Forner A, Reig M, Bruix J. Carcinoma hepatocelular. Unidad de Oncología Hepática (BCLC). Servicio de Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. CIBEREHD. Asociación Española de Gastroenterología
- Bilbao I, Lázaro JL, Castells L, Charco R. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. *JANO*. 2010;1762:49-59
- Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. Updated guide for diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(19):741-8
- Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52-60
- Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(2):281-9
- Globocan [base de datos en Internet]. Lyon: IARC (International Agency for Research on Cancer) [actualizado en 2012; acceso en mayo de 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
- Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S179-88
- Takayasu K, Arii 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;131(2):461-9
- Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012;56(6):1330-5
- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1734-9