

Programa de doctorado 3139 Medicina

Regulado por Real Decreto 99/2011



VNIVERSITAT
D^E VALÈNCIA

El uso de microesferas de vidrio marcadas con Itrio- 90 en el tratamiento del hepatocarcinoma

Presentada por:

Patricia Oliván Sasot

Dirigida por:

Dr. Daniel Pérez-Enguix

Dra. Pilar Bello-Arques

Dra. Amparo Gimeno-Monrós

Valencia, Octubre 2021

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

El uso de microesferas de vidrio marcadas con Itrio-90 en el tratamiento del hepatocarcinoma

Patricia Oliván Sasot

Licenciada en Medicina.
Especialista en Medicina Nuclear.

Directores de la tesis

Dr. Daniel Pérez-Enguix

Dra. Pilar Bello-Arques

Dra. Amparo Gimeno-Monrós

D. DANIEL PÉREZ-ENGUIX, Doctor en Medicina, Jefe Clínico sección Radiología Intervencionista en el Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

D^a. PILAR BELLO-ARQUES, Doctora en Medicina, Jefa de Servicio de Medicina Nuclear en el Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

D^a AMPARO GIMENO-MONRÓS, Doctora en Farmacia, Profesor Contratado Doctor del Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Universidad de Valencia.

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación titulado “EL USO DE MICROESFERAS DE VIDRIO MARCADAS CON ITRIO-90 EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA”, ha sido realizado, bajo nuestra dirección conjunta, por Dña. PATRICIA OLIVÁN SASOT, licenciada en Medicina y está preparado para su lectura y defensa como Tesis Doctoral, ante el tribunal correspondiente de la Universitat de València.

Y para que así conste, se presenta este certificado en València, a 18 de Octubre de dos mil veintiuno.

Dr. Daniel Pérez-Enguix

Dra. Pilar Bello-Arques

Dra. Amparo Gimeno-Monrós

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores, el Dr. Daniel Pérez-Enguix, la Dra. Pilar Bello-Arques y la Dra. Amparo Gimeno-Monrós, su inestimable ayuda en el desarrollo de esta tesis, gracias a su dedicación y tiempo, he conseguido llevar a cabo este proyecto tan importante para mí.

De una manera muy especial, a mi familia, en especial a mis padres y hermana, GRACIAS por ser como sois, por haber creído en mí y por haberme ayudado siempre a alcanzar todas mis metas. No podría tener una familia mejor.

Y en último lugar, quiero agradecer a todos los que de manera indirecta o indirecta han contribuido a que hoy haya conseguido una meta más en mi carrera profesional.

RESUMEN

OBJETIVO: Establecer el valor pronóstico de las variables incluidas en el estudio (clínicas, analíticas y demográficas) en la progresión de enfermedad y la supervivencia global de aquellos pacientes afectos de hepatocarcinoma en estadio intermedio y avanzado del BCLC y tratados con radioembolización con microesferas cargadas con Y90, así como los efectos secundarios derivados del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, analítico y observacional realizado en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe (Valencia) que incluye a 53 pacientes tratados con radioembolización desde marzo de 2009 hasta diciembre de 2016. Todos ellos fueron clasificados según el algoritmo de estadificación del BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) y de forma pormenorizada por su estado funcional hepático siguiendo la clasificación de Child-Pugh. Se realizó un estudio de supervivencia siguiendo la metodología de Kaplan-Meier, así como también se utilizó el método de regresión de Cox para la determinación de parámetros clínicos significativos. También se valoraron los efectos secundarios referidos por los pacientes.

RESULTADOS: El tratamiento de radioembolización alarga el tiempo hasta progresión de enfermedad y la supervivencia global a lo largo del seguimiento en la población a estudio. Los parámetros con influencia estadísticamente significativa en tiempo hasta progresión de enfermedad fueron la dosis tumoral, la localización tumoral y los niveles de bilirrubina y alfafetoproteína pre-tratamiento. Las variables estadísticamente

significativas con influencia en la supervivencia de los pacientes fueron la dosis tumoral, el valor de bilirrubina pretratamiento y la existencia de fístulas arteriovenosas. Tan solo uno de los pacientes tratados presentó un efecto adverso severo, con fallo hepático post-terapia que desembocó en la muerte del paciente.

CONCLUSIÓN: La radioembolización con empleo de microesferas cargadas con ⁹⁰Y es un tratamiento individualizado seguro. La eficacia terapéutica en cifras de supervivencia se determinó en pacientes con la función hepática conservada, en ausencia de fístulas arterio-venosas y con un adecuado ajuste de la dosis que recibe el tumor.

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AFP: Alfafetoproteína

BCLC: "Barcelona Clinic Liver Cancer"

Br: Bilirrubina

CP: Child Pugh

CTCAE: "Common Terminology Criteria for Adverse Events"

DGP: Des-Gamma-Carboxiprotrombina

EBRT: "External Beam Radiation Therapy"

FAV: Fístulas arterio-venosas

GGT: Gamma-glutamil transferasa

GOT: "Glutamic Oxaloacetic Transaminase"

GPT: "Glutamic Pyruvic Transaminase"

HCC: Hepatocarcinoma

INR: "International Normalized Ratio"

MIRD: "Medical Internal Radiation Dose"

PE: Progresión de enfermedad

PET: "Positron Emission Tomography"

QETA: Quimioembolización transarterial

RF: Radiofrecuencia

REILD: "Radioembolization Induced Liver Disease"

RETA: Radioembolización transarterial

RILD: "Radiation Induced Liver Disease"

RM: Resonancia Magnética

R T/NT: Razón tumor / no tumor

SG: Supervivencia Global

SHP: Shunt hepatopulmonar

SPECT: "Single Photon Emission Computed Tomography"

TLP: Tiempo Libre de Progresión

US: Ultrasonidos

TC: Tomografía computarizada

VHB: Virus hepatitis B

VHC: Virus hepatitis C

¹⁸F-FDG: 18Fluor-Fluoro-desoxi-glucosa

⁶⁸Ga-PSMA: 68Galio-Prostate Specific Membrane Antigen

^{99m}Tc-MAA: Tecnecio-99metaestable-Macroagregados de albúmina

LISTADO FIGURAS

- Figura 1. Globocan 2018. Incidencia del cáncer de hígado.
- Figura 2. Globocan 2008. Incidencia y mortalidad de cáncer de hígado.
- Figura 3. Imagen característica de un hepatocarcinoma de 6 cm en segmento 4 (flecha amarilla) en RM, en la que podemos observar una imagen hiperintensa en fase arterial (ph1) e hipointensa en fase venosa o hepatobiliar. También podemos observar una lesión de menor tamaño en segmento 1 (flechas rojas).
- Figura 4. Estadificación *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).
- Figura 5. Arteriografía hepática con inyección de contraste desde la arteria hepática común para delimitación de la anatomía vascular hepática. Podemos observar una masa hipervascular centrohepática (flechas amarillas) y lesión nodular hipervascular en vertiente medial hepática (flechas rojas).
- Figura 6. Imagen planar anterior y posterior de tórax y abdomen con las ROI trazadas sobre pulmonar, tracto gastrointestinal, parénquima hepático (volumen blanco y área tumoral), y fondo.
- Figura 7. Paciente con elevado shunt hepatopulmonar (30%) y dosis absorbida pulmonar estimada de 45 Gy. No candidato a tratamiento con RETA.
- Figura 8. Paciente con depósito extrahepático duodenal en el estudio de planificación inicial (imágenes superiores). Se consiguió embolizar la arteria

hepatófuga, evitando el depósito duodenal de ^{99m}Tc -MAA en el segundo estudio de planificación (imágenes inferiores).

- Figura 9. Imagen de concordancia entre el SPECT/TC realizado tras la administración de ^{99m}Tc -MAA (imagen izquierda) y la imagen de control con PET/TC realizada tras la administración de las microesferas de vidrio cargadas con Y90 (imagen derecha).
- Figura 10. Captación heterogénea de contraste en TC de la lesión localizada en segmento 4, característico del efecto inicial de la radiación sobre las lesiones hepáticas.
- Figura 11: Gráfico de sectores que muestra la distribución, de forma más visual, de las diferentes causas de HCC.
- Figura 12: Gráfico que representa la distribución de valores de los volúmenes blanco, tumoral y total.
- Figura 13: Gráfico de barras que representa las principales características tumorales a estudio.
- Figura 14. Distribución del número de procedimientos según la extensión tumoral.
- Figura 15: Representación gráfica de progresión de enfermedad.
- Figura 16: Representación gráfica de progresión de enfermedad según volumen blanco estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 17: Representación gráfica de progresión de enfermedad según actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.

- Figura 18: Representación gráfica de progresión de enfermedad según actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 19: Representación gráfica de progresión de enfermedad según dosis pulmonar estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 20: Representación gráfica de progresión de enfermedad según Child-Pugh estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 21: Representación gráfica de progresión de enfermedad según BCLC estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 22: Representación gráfica de progresión de enfermedad según localización tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 23: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de bilirrubina pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 24: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de GOT pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 25: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de AFP pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 26: Representación gráfica de supervivencia global según estimación de Kaplan Meier.

- Figura 27: Representación gráfica de *exitus* según actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 28: Representación gráfica de *exitus* según Child-Pugh estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 29: Representación gráfica de *exitus* según la existencia de fístulas arterio-venosas estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 30: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de bilirrubina pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 31: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de GOT pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 32: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de bilirrubina 1 mes post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 33: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de AFP 3 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 34: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de AFP 6 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 35: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de bilirrubina 1 mes post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

- Figura 36: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de bilirrubina 3 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 37: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de bilirrubina 6 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 38: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de GOT 6 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.
- Figura 39: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de albúmina 1 mes post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

LISTADO TABLAS

- Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh.
- Tabla 2: Distribución de las diferentes causas oncogénicas.
- Tabla 3: Distribución de la función hepática Child-Pugh (CP) y del estadio tumoral Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).
- Tabla 4: Distribución de las diferentes características tumorales en relación con la carga tumoral.
- Tabla 5: Distribución de la presencia o no de fístulas arteriovenosas y trombosis portal.
- Tabla 6: Descripción de los volúmenes blanco (VB), tumoral (VT) y hepático total (VHT). Para los pacientes con 2 procedimientos, VB y VT es la suma de ambos, mientras que VHT es la media de ambos.
- Tabla 7: Descripción de la actividad administrada, de las dosis absorbidas, la razón tumor / no tumor (R) y el porcentaje de depósito en tracto gastrointestinal (TGI).
- Tabla 8: Descripción de los efectos secundarios/ complicaciones observados post-RETA.
- Tabla 9: Tiempo medio RE-PE (meses) estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 10: Tasas de pacientes sin PE con un tiempo máximo de seguimiento de 67 meses.
- Tabla 11: Resultados del test Log-rank de homogeneidad de función de supervivencia para tiempo RE-PE según factores.

- Tabla 12: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de edad estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 13: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos etiológicos estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 14: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de volumen blanco estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 15: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de volumen tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 16: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de volumen hepático total estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 17: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 18: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de dosis absorbida por tumor estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 19: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de dosis absorbida por parénquima hepático no tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 20: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de dosis

absorbida por pulmones estimado según método de Kaplan-Meier.

- Tabla 21: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de razón tumor / no tumor estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 22: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos del porcentaje de actividad administrado a tracto gastrointestinal estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 23: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de Child-Pugh según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 24: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de BCLC según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 25: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de la extensión tumoral según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 26: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos del tipo tumoral según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 27: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de la localización tumoral según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 28: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de tamaño tumoral (cm) según método de Kaplan-Meier.

- Tabla 29: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según la existencia o no de trombosis portal según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 30: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según la presencia de fístulas arterio-venosas según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 31: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de bilirrubina pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 32: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de GOT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 33: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de GPT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 34: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de GGT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 35: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de albúmina pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

- Tabla 36: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de AFP pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 37: Riesgo instantáneo de progresión desde RE según factores independientes: regresión de Cox y estimación de HR (Hazard Ratio) ajustado.
- Tabla 38: Riesgo instantáneo de progresión desde RE según factores independientes: regresión de Cox y estimación de HR (Hazard Ratio). Modelo con inclusión de variables hacia adelante.
- Tabla 39: Relación entre progresión de enfermedad y *exitus*.
- Tabla 40: Tiempo medio RE-RIP (meses) estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 41: Tasas de supervivencia con un tiempo máximo de seguimiento de 67 meses.
- Tabla 42: Resultados del test Log-rank de homogeneidad de función de supervivencia para tiempo RE-*exitus* según factores.
- Tabla 43: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de edad estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 44: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos etiológicos estimado según método de Kaplan-Meier.

- Tabla 45: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de volumen blanco estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 46: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de volumen tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 47: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de volumen hepático total estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 48: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 49: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de dosis absorbida por tumor estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 50: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de dosis absorbida por parénquima hepático no tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 51: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de dosis absorbida por pulmones estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 52: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de razón tumor / no tumor estimado según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 53: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos del porcentaje de actividad administrado

a tracto gastrointestinal estimado según método de Kaplan-Meier.

- Tabla 54: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de Child-Pugh según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 55: Estadio Child-Pugh y estadios del BCLC según progresión de enfermedad y *exitus*.
- Tabla 56: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de BCLC según método de Kaplan-Meier
- Tabla 57: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de la extensión tumoral según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 58: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos del tipo tumoral según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 59: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de la localización tumoral según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 60: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de tamaño tumoral (cm) según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 61: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según la existencia o no de trombosis portal según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 62: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según la presencia de fístulas arterio-venosas según método de Kaplan-Meier.

- Tabla 63: Fístulas arteriovenosas según progresión de enfermedad y *exitus*.
- Tabla 64: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de bilirrubina pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 65: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de GOT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 66: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de GPT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 67: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de GGT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 68: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de albúmina pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 69: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de alfafetoproteína pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.
- Tabla 70: Riesgo instantáneo de *exitus* desde RE según factores independientes: regresión de Cox y estimación de HR (Hazard Ratio) ajustado.
- Tabla 71: Riesgo instantáneo de muerte desde RE según BR pre: regresión de Cox y estimación de HR (Hazard Ratio). Modelo con inclusión de variables hacia adelante.
- Tabla 72: Resultados de los distintos valores analíticos pre-tratamiento.

- Tabla 73: Resultados de los distintos valores analíticos 1 mes post-tratamiento.
- Tabla 74: Resultados de los distintos valores analíticos 3 meses post-tratamiento.
- Tabla 75: Resultados de los distintos valores analíticos 6 meses post-tratamiento.
- Tabla 76: Resultados del test Log-rank de homogeneidad de función de supervivencia para tiempo RE-PE según resultados de analíticas.
- Tabla 77: Resultados del test Log-rank de homogeneidad de función de supervivencia para tiempo RE-*Exitus* según resultados de analíticas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	43
1. EPIDEMIOLOGÍA.....	45
2. FACTORES DE RIESGO.....	49
2.1 Virus Hepatitis B.....	49
2.2 Virus Hepatitis C.....	50
2.3 Alcohol.....	51
2.4 Hígado graso no alcohólico.....	52
2.5 Aflatoxinas.....	54
2.6 Otros.....	55
3. SCREENING.....	56
4. DIAGNÓSTICO.....	56
4.1 Clínico.....	58
4.2 Analítico.....	59
4.3 Técnicas de imagen.....	59
4.3.1 Ultrasonidos.....	59
4.3.2 Tomografía computarizada.....	61
4.3.3 Resonancia magnética.....	61
4.3.4 Tomografía por emisión de positrones.....	63
4.3.4.1 ¹⁸ F-FDG.....	63
4.3.4.2 ¹⁸ F-FColina.....	64
4.3.4.3 Otros radiofármacos.....	65
4.4 Biopsia.....	66
5. ESTADIFICACIÓN.....	67
6. TRATAMIENTO.....	70
6.1 Quirúrgico.....	70
6.2 Locorregional.....	71
6.3 Sistémico.....	75

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO.....	77
MATERIAL Y MÉTODO.....	85
1. DISEÑO GENERAL DEL TRABAJO.....	87
1.1 Diseño del estudio.....	87
1.2 Pacientes a estudio.....	88
1.3 Protocolo de tratamiento.....	89
1.3.1 1ª fase: acondicionamiento y planificación.....	89
1.3.2 Cálculo de actividad y dosimetría.....	92
1.3.3 2ª fase: tratamiento.....	95
1.3.4 Seguimiento.....	97
2. VARIABLES A ESTUDIO.....	99
2.1 Variables recogidas de la historia clínica...	99
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	102
RESULTADOS.....	105
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	107
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TUMORALES.....	108
3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO.....	114
4. EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO.....	118
5. ANÁLISIS DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD....	120
5.1 Metodología Kaplan-Meier.....	120
5.2 Modelo de regresión de Cox.....	147
6. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	151
6.1 Metodología Kaplan-Meier.....	151
6.2 Modelo de regresión de Cox.....	177

7. RESULTADOS DE LOS VALORES ANALÍTICOS PRE-TRATAMIENTO Y POST-TRATAMIENTO, ASÍ COMO SU VALOR PRONÓSTICO.....	181
7.1 Valor pronóstico de las analíticas en el tiempo hasta progresión de enfermedad.....	188
7.2 Valor pronóstico de las analíticas en tiempo hasta <i>exitus</i>	190
RESUMEN RESULTADOS.....	195
DISCUSIÓN.....	199
1. ESTUDIO DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	202
2. ESTUDIO DE LA EDAD Y CAUSA DE HEPATOCARCINOMA.....	204
3. ESTUDIO DE LA VOLUMETRÍA.....	207
4. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ADMINISTRADA.....	209
5. ESTUDIO DE LA DOSIS ABSORBIDA POR EL VOLUMEN BLANCO, POR EL TUMOR Y EL NO TUMOR.....	211
6. ESTUDIO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN PULMONES.....	215
7. ESTUDIO DE LA RAZÓN TUMOR / NO TUMOR Y TRACTO GASTROINTESTINAL.....	217
8. ESTUDIO DEL CHILD-PUGH Y DEL ESTADIO BARCELONA CLINIC LIVER CANCER.....	218
9. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES.....	221
10. ESTUDIO DE LA TROMBOSIS PORTAL Y DE LAS FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS.....	224

11. ESTUDIO DE LOS VALORES ANALÍTICOS PRE-TRATAMIENTO.....	227
12. ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS VALORES ANALÍTICOS.....	231
13. ESTUDIO DEL VALOR PRONÓSTICO DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	233
14. ESTUDIO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DERIVADOS DEL TRATAMIENTO.....	237
15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	240
CONCLUSIONES.....	241
BIBLIOGRAFÍA.....	245
APÉNDICE DOCUMENTAL.....	269

INTRODUCCIÓN

1 EPIDEMIOLOGIA

El hepatocarcinoma (HCC) es el sexto cáncer más frecuente del mundo y la tercera causa de muerte por cáncer, si bien su incidencia sigue en aumento estimándose que en el 2030 el HCC se encontrará entre los 15 factores más frecuentes de mortalidad mundial, con más de 1.000.000 de muertes anuales por este motivo¹⁻³. La incidencia de HCC es de 2 a 4 veces superior en el sexo masculino existiendo, en la mayoría de poblaciones, una causalidad directa entre incidencia de HCC y edad hasta los 75 años aproximadamente, si bien, la mediana de edad al diagnóstico suele ser menor^{4,5}.

Existen regiones geográficas con alta tasa de incidencia (más de 20 casos por cada 100.000 habitantes), áreas con una tasa baja de incidencia (menos de 5 casos por cada 100.000 habitantes) y regiones con una tasa intermedia de incidencia, típica de los países Mediterráneos como España, donde observamos una media de 10-20 casos por cada 100.000 habitantes⁶.

Los países en vías de desarrollo son donde existe una mayor incidencia de HCC. El este y sureste de Asia, Norte de África y Polinesia/Melanesia, son las áreas que acumulan mayor incidencia de hepatocarcinoma por cada 100.00 habitantes, destacando Mongolia con más de 90 casos por cada 100.000 habitantes^{4,7}.

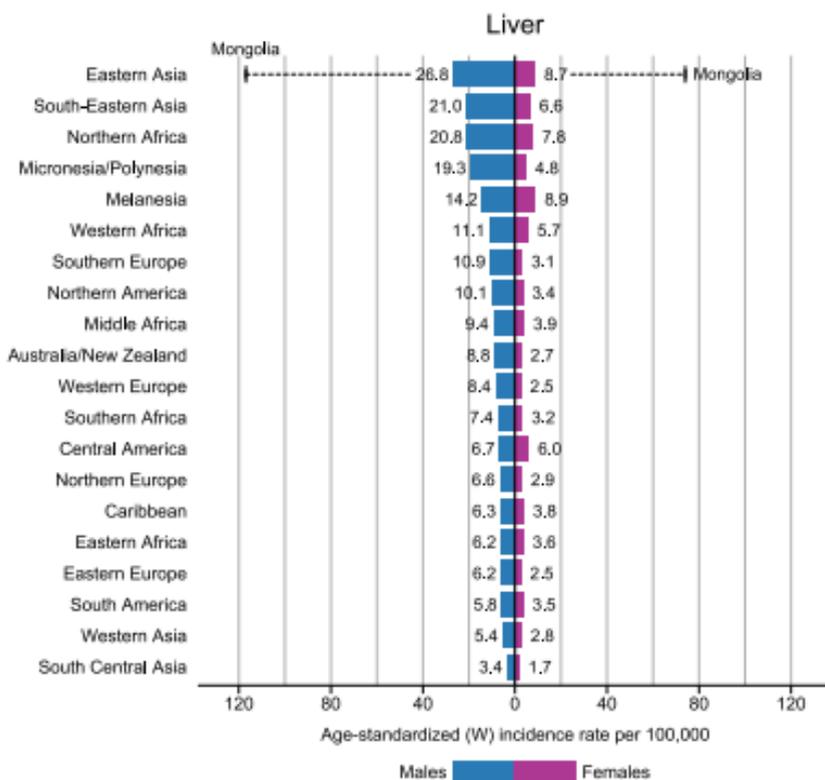


Figura 1. Globocan 2018. Incidencia del cáncer de hígado ⁷.

Las tasas más bajas de incidencia se dan en países desarrollados, excepto en los países del sur de Europa donde como podemos observar en la Figura 1 y 2 las tasas son superiores⁷.

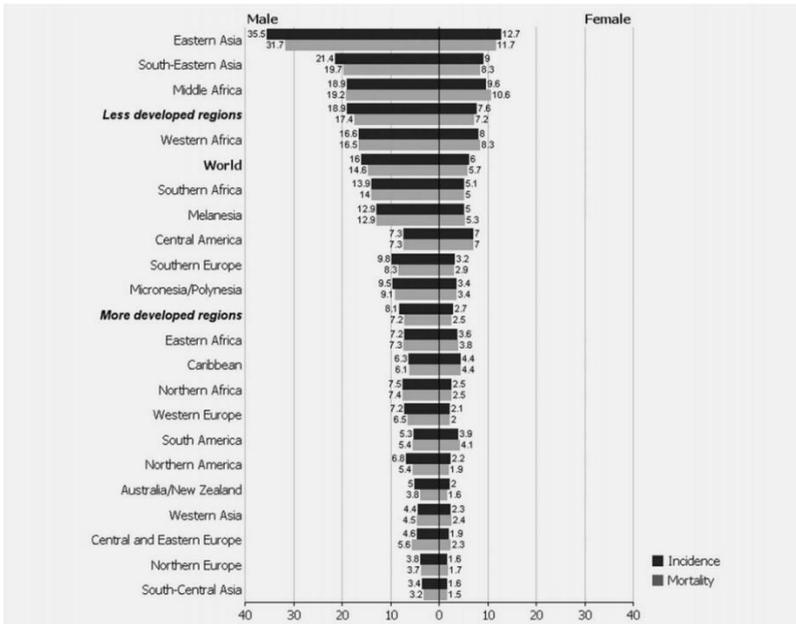


Figura 2. Globocan 2008. Incidencia y mortalidad de cáncer de hígado⁸.

Como podemos observar en la Figura 2, la distribución geográfica de la tasa de mortalidad es similar a la descrita para la incidencia, observando una ratio incidencia/mortalidad de 0,93⁸.

En España se estima que durante el año 2021 se diagnosticarán alrededor de 6.600 nuevos casos, más de 5.000 se darán en varones⁹. Estos datos, representan alrededor de un 2,4% sobre el total de diagnósticos de cáncer y el duodécimo por orden de frecuencia⁹. La mortalidad estimada, en conjunto con los tumores de vías biliares intrahepáticas, en el año 2018 fue de 5.141 casos, de los cuales 3.577 fueron varones,

correspondiendo globalmente al 4,5 % de las muertes por cáncer y al sexto en orden de frecuencia¹⁰.

2 FACTORES DE RIESGO

2.1 Virus Hepatitis B

La cifra mundial estimada de pacientes portadores crónicos del Virus de la Hepatitis B (VHB) es de 257 millones de habitantes¹¹. Se estima que, en el año 2012, alrededor del 50% de los nuevos casos de HCC estaban relacionados con el VHB (alrededor de 420.000 casos), en especial en aquellos países donde la infección suele ser endémica y la transmisión es vertical y perinatal^{6,12}.

En aquellos países donde existen campañas de vacunación durante la infancia, las infecciones tienen lugar en la edad adulta y su transmisión es horizontal (contacto sexual o por vía parenteral)^{4,12}. La mayor parte de las infecciones ocurridas en edad perinatal se traducen en infecciones crónicas que podrían evitarse con una adecuada profilaxis, en contraposición, más del 90% de los contagios ocurridos durante la edad adulta se curarán espontáneamente^{6,13}.

Los niveles altos de replicación del VHB, el genotipo C frente al B y la presencia de mutaciones del promotor basal core, son algunos factores intrínsecos al propio virus que se asocian con un riesgo aumentado de desarrollar un HCC¹⁴. Las coinfecciones del VHB con VHD, VHC o VIH también asocian una mayor incidencia de HCC¹⁴. A la hora del seguimiento de estos pacientes es importante destacar que, hasta un 20% de los pacientes infectados por el VHB no desarrollan cirrosis previa

a la aparición del HCC, esto es debido a que el VHB puede producir mutaciones en los genes de desarrollo de cáncer y alteraciones cromosómicas¹³.

El tratamiento con antivirales, como el entecavir y el tenofovir, en estos pacientes reduce significativamente el desarrollo de HCC en pacientes sin cirrosis, pero solamente un 30% en aquellos pacientes con cirrosis ya instaurada³.

2.2 Virus Hepatitis C

La cifra estimada de pacientes portadores crónicos del Virus de la Hepatitis C (VHC) en el mundo es de 71 millones de habitantes aproximadamente¹¹. Se estima que en el 2012 alrededor de 170.000 casos de HCC se debieron a infección por VHC, lo que se considera alrededor del 25% de los nuevos casos de HCC, siendo el principal factor viral desencadenante de HCC en nuestro medio^{12,15}.

Este tipo de virus está presente en mayor medida en países desarrollados, que aumentaron rápidamente su incidencia fundamentalmente debido a los contagios por causas iatrogénicas y al uso de drogas por vía parenteral¹².

Es rara la aparición de HCC por el VHC sin que se haya desarrollado previamente cirrosis hepática, sin embargo, sí que se ha descrito en pacientes con fibrosis hepática avanzada y resistencia a la insulina a pesar de tratamiento antivirico¹³. Algunos factores de riesgo que asociados al VHC favorecen el

desarrollo de HCC son la edad avanzada, bajo índice de masa corporal, bajos niveles de albúmina, leucocitos y plaquetas, así como elevados niveles de alfafetoproteína (AFP), transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT) y fosfatasa alcalina (FA), entre otros¹⁶.

Aunque no existe una forma de prevención primaria de contagio del VHC se ha observado que una respuesta viral mantenida, gracias al desarrollo de las nuevas moléculas antivirales utilizadas para el tratamiento del VHC, consigue una disminución de la incidencia de HCC por VHC^{4,17}.

2.3 Alcohol

El consumo de alcohol es la tercera causa más frecuente de desarrollo de HCC y principal factor etiológico de HCC en España, siendo el causante de la hepatopatía alcohólica, que incluye distintos estadios desde la esteatosis hasta la cirrosis^{3,5}. Varios son los factores que van a influir en su desarrollo, entre los que se encuentran el tiempo y la tasa de alcohol ingerida¹⁸.

El alcohol tiene poder oncogénico por sí mismo en bebedores de más de 60 gramos de alcohol por día, y además, actuar como potenciador oncogénico del VHB y VHC, multiplicando por 3 y 2,3 veces respectivamente la probabilidad de desarrollar HCC en aquellos grandes consumidores de bebidas alcohólicas^{5,6}.

No está claro, sin embargo, como el alcohol puede desencadenar el inicio *per sé* del cáncer, pero los metabolitos del etanol, el consumo de antioxidantes, sumado a otros factores como el déficit de retinol, el exceso de hierro o incluso la alteración de la microbiota intestinal, podrían ser los causantes del desarrollo de HCC^{18,19}.

Detectar el abuso de alcohol es muy importante en estos pacientes, se ha demostrado que la gamma-glutamil transferasa (GGT) es el marcador bioquímico más sensible para detectar pacientes con alcoholismo crónico, mientras que la transferrina deficiente en carbohidratos es más específica para detectar el consumo diario de alcohol. También la GOT y GPT pueden estar elevadas, observándose la típica ratio GOT/GPT mayor a 1¹⁸.

El manejo terapéutico de estos pacientes consiste en la abstinencia alcohólica, reduciendo un 6-7% el riesgo de HCC anual, soporte nutricional en aquellos pacientes con enfermedad hepática alcohólica avanzada o cirrosis, corticosteroides en casos de hepatitis alcohólica y trasplante hepático como última opción en aquellos pacientes que demuestren más de 6 meses de abstinencia alcohólica, ya que no se ha demostrado que haya fármacos más efectivos que placebo para estos pacientes^{3,18,20}.

2.4 Hígado graso no alcohólico

El hígado graso no alcohólico afecta a un 25% de la población mundial. Se trata de un depósito de grasa en el parénquima hepático y puede variar desde esteatosis simple

hasta esteatohepatitis, produciendo fibrosis y cirrosis hepática. Existe un desbalance entre producción y secreción de triglicéridos, así como un incremento de captación de ácidos grasos libres, incremento de la lipógenesis de novo y disminución de la β -oxidación de los ácidos grasos^{3,21,22}.

Esta entidad está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina y obesidad entre otros factores, formando parte del llamado síndrome metabólico^{4,21}. Es muy importante identificar aquellos pacientes con más riesgo de progresión a fibrosis y cirrosis, ya que serán pacientes sobre los que habrá que utilizar el arsenal terapéutico disponible en el momento actual para evitar su progresión a HCC. Estos factores de riesgo son: edad superior a 50 años, diabetes, GPT elevada o enfermedad con alta actividad inflamatoria²³.

En cuanto al diagnóstico de este cuadro, aunque el gold-standard es la biopsia hepática ya que nos va a permitir distinguir entre esteatosis y esteatohepatitis, no deja de estar exenta de riesgos y limitaciones, por lo que la principal forma de diagnóstico es la ecografía abdominal, si bien, está limitada cuando la esteatosis es menor del 20-30% y/o el paciente presenta un IMC mayor de 40 kg/m². También pueden ser de utilidad para el diagnóstico marcadores serológicos o técnicas para medir la elasticidad hepática como la elastografía^{21,23}.

Existen diversos tratamientos para el hígado graso como es el cambio en el estilo de vida con pérdida de peso e

incremento del ejercicio físico en las etapas más iniciales de la enfermedad. Desde el punto de vista farmacológico el uso de fármacos anti-obesidad y aquellos fármacos que reducen la resistencia a la insulina como la metformina o hipolipemiantes, pueden ser útiles como tratamiento en pacientes con fibrosis significativa o en pacientes con riesgo de progresión. Se está investigando si intervenciones quirúrgicas como la cirugía bariátrica podrían beneficiar a estos pacientes. Finalmente, el trasplante hepático es la última opción para aquellos pacientes con cirrosis^{21,23,24}.

2.5 Aflatoxinas

Algunos hongos del género *Aspergillus* son los que producen las aflatoxinas, siendo las especies *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* las más relevantes²⁵. Las aflatoxinas, son toxinas carcinogénicas que se transmiten a los humanos a través de los alimentos almacenados habitualmente en malas condiciones²⁵. Existen 4 tipos de aflatoxinas: B1, B2, G1 y G2, siendo la aflatoxina B1 la que más potencial carcinogénico tiene y la que está más frecuentemente presente en los alimentos^{4,26}.

El potencial lesivo de las aflatoxinas se produce por una mutación específica en el gen supresor de tumores p53 en la posición 249 (R -> S) y que se detecta en aproximadamente el 64% de los pacientes con HCC^{2,26}.

El potencial oncogénico de las aflatoxinas se ve incrementado hasta 54 veces en pacientes con infección crónica

por VHB, por lo que la reducción de la incidencia de infecciones crónicas por VHB es una forma indirecta de reducir la sinergia oncogénica con las aflatoxinas^{4,26}.

2.6 Otros

Si bien tienen menos importancia que el resto de causas que hemos descrito anteriormente, se ha demostrado que el hábito tabáquico, algunos hábitos alimenticios y enfermedades con mutaciones genéticas como la hemocromatosis (HFE) y el déficit de alfa 1-antitripsina (SERPINA1), influyen negativamente en el desarrollo de cáncer hepático, mientras que el consumo de café puede ser un factor protector^{4,17}.

3 SCREENING

El *screening* o vigilancia se debería llevar a cabo en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar HCC^{3,27}:

- Pacientes cirróticos estadio Child-Pugh A o B.
- Pacientes en lista de espera de trasplante hepático por cirrosis.
- Pacientes con VHC crónica y fibrosis.
- Pacientes con VHB crónica de alto riesgo (elevada carga viral o genotipos de alto riesgo).

Los pacientes con VHC con respuesta viral sostenida y los pacientes con supresión del VHB en la hepatitis B crónica tras tratamiento, deben mantenerse dentro de los programas de *screening* al haberse demostrado que el riesgo de desarrollar HCC no desaparece totalmente¹⁷.

El protocolo de elección para la realización del programa de *screening* consiste en la realización cada seis meses de una ecografía hepática por personal experto. La presencia de factores de riesgo no implica una mayor velocidad de crecimiento tumoral, por lo que en estos casos el intervalo ha de mantenerse en los seis meses^{3,28}.

No existen evidencias de que la determinación analítica de AFP u otros marcadores tumorales sean útiles en el *screening* de pacientes con riesgo de HCC, debido a su escasa sensibilidad y especificidad, y a que multitud de pacientes

presentan valores normales en estadios iniciales. La determinación de AFP únicamente incrementa entre un 6-8% el diagnóstico de HCC respecto a la ecografía cuando son usados conjuntamente, por lo que, como hemos dicho anteriormente su uso no está recomendado como *screening* en la actualidad^{3,17}.

Tampoco hay evidencia de utilizar la RM o la TC como método de *screening*²⁷.

4 DIAGNÓSTICO

4.1 Clínico

La presentación clínica del hepatocarcinoma es inespecífica y en ausencia de alteraciones de la función hepática el diagnóstico puede retrasarse. Puede aparecer dolor en hipocondrio derecho, ictericia y hepatomegalia, acompañados de síntomas constitucionales, como las náuseas, anorexia y pérdida de peso. Un episodio de descompensación hepática puede ser la forma de presentación clínica del HCC en pacientes sin cirrosis conocida o con cirrosis compensada²⁹.

El HCC también puede debutar clínicamente con sintomatología derivada de complicaciones por trombosis venosa o incluso por cuadros de hemoperitoneo por rotura capsular^{29,30}.

Son posibles, aunque menos frecuentes la aparición de cuadros paraneoplásicos como el pénfigo o cuadros de poliartritis o la aparición de hipercolesterolemia, así como también la hipercalcemia, la hipoglicemia y la eritrocitosis se han relacionado con la aparición de un HCC^{29,31}. La presencia de un síndrome paraneoplásico al diagnóstico de HCC, suele ir correlacionado con niveles más altos de AFP, tumores más avanzados y menor supervivencia³¹.

4.2 Analítico

El marcador bioquímico más utilizado para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HCC es la AFP, sin embargo, la sensibilidad y especificidad de la AFP varía según el punto de corte que elijamos como positivo para este biomarcador. El límite fijado como normal es aquel por debajo de 20 ng/mL, siendo sospechosos aquellos valores por encima del umbral, incrementando su especificidad conforme valores más altos de AFP, pero con muy baja sensibilidad³². Su determinación no se recomienda como técnica de cribado; existe una elevada fluctuación de los valores de la AFP en pacientes con HCC y tan solo un 20% de pacientes presentan valores elevados al diagnóstico^{17,28}. Además, las cifras de AFP pueden estar elevadas en pacientes con hepatitis aguda, cirrosis, colangiocarcinoma, o incluso otras entidades que no están relacionadas con patología hepática como la colitis o tumores de células germinales³³.

Otros biomarcadores en estudio son la AFP-L3, una fracción de la AFP más específica pero menos sensible que ésta, la DCP (des gamma carboxiprotrombina), una variante de la protrombina que se produce en altos niveles en pacientes con HCC, el glypican o la alfa-fucosidasa^{17,32}.

4.3 Técnicas de imagen

4.3.1 Ultrasonidos

El cribado en el grupo poblacional establecido se realiza con ultrasonidos con una cadencia de 6 meses²⁸. En aquellas

lesiones nodulares detectadas ecográficamente de tamaño inferior a 1 cm, se recomienda control ecográfico cada 3 meses por un total de 2 años, mientras que lesiones de mayor tamaño o que muestran crecimiento en controles sucesivos deben ser estudiadas por TC o RM, que permitirán establecer el diagnóstico si aparecen hallazgos de imagen característicos^{27,33,34}.

En pacientes con cirrosis nodular la diferenciación entre un nódulo benigno y un nódulo de pequeño tamaño de HCC puede ser extremadamente complicado, debiendo tener en cuenta, además, que esta técnica es operador-dependiente y de uso limitado en pacientes obesos³⁴.

El uso de contraste (SonoVue®) ecográfico puede ayudar en el diagnóstico de este tipo de pacientes, ya que la presencia de un nódulo hipervascular con lavado precoz de contraste es signo de malignidad, mientras que aquellos con mantenimiento del realce en fase portal y tardía sin mostrar lavado del contraste sugiere benignidad³⁴. Con el objetivo de estandarizar los informes de los hallazgos observados en ecografías con contraste ecográfico, se ha desarrollado la clasificación CEUS-LIRADS (*Contrast Enhanced UltraSonography – Liver Imaging Reporting and Data System*), que ayuda a la categorización de benignidad o malignidad según las características ecográficas de los nódulos hepáticos, e incluso, para discriminar entre HCC o colangiocarcinoma intrahepático, pendiente de validación prospectiva^{3,35}. El empleo

de contraste ecográfico posee una rentabilidad limitada en las lesiones de pequeño tamaño debido a su inmadurez en la angiogénesis³⁶.

4.3.2 Tomografía computarizada (TC)

El protocolo de realización de TC para el estudio de pacientes con sospecha de HCC se realiza siempre tras la administración de contraste yodado, recomendándose la realización de 4 fases: una en vacío, una en fase arterial (20-30 segundos tras la inyección de contraste), una en fase portal (65-80 segundos) y otra en fase tardía (120 segundos)³⁴.

La forma más típica de visualización por TC, en aquellos HCC mayores de 2 cm, es hiperdensidad en fase arterial (*wash-in*) debido a la hipervascularización con hipodensidad en fase portal y tardía (*wash-out*), debido al lavado precoz que presentan estas lesiones respecto al resto de parénquima hepático, similar a los hallazgos descritos ecográficamente^{33,34}. De acuerdo con estos hallazgos típicos, se ha desarrollado el sistema de clasificación y diagnóstico LI-RADS para pacientes con cirrosis y/o infección crónica por VHB, que en base a criterios radiológicos mayores y menores, clasifica las lesiones observadas en LI-RADS 1 (benigno) a LI-RADS 5 (HCC)³⁷.

4.3.3 Resonancia Magnética (RM)

La RM permite el estudio del parénquima hepático sin la utilización de radiación ionizante e incluso sin la administración de contraste. Los hallazgos característicos de HCC se basan en

su comportamiento dinámico tras la inyección de contraste paramagnético (gadolinio) en las secuencias potenciadas en T1. Un realce en fase arterial (hiperintensidad de señal) seguido de un lavado (hipointensidad) en fase portal y/o de equilibrio son criterios diagnósticos de HCC³⁴.

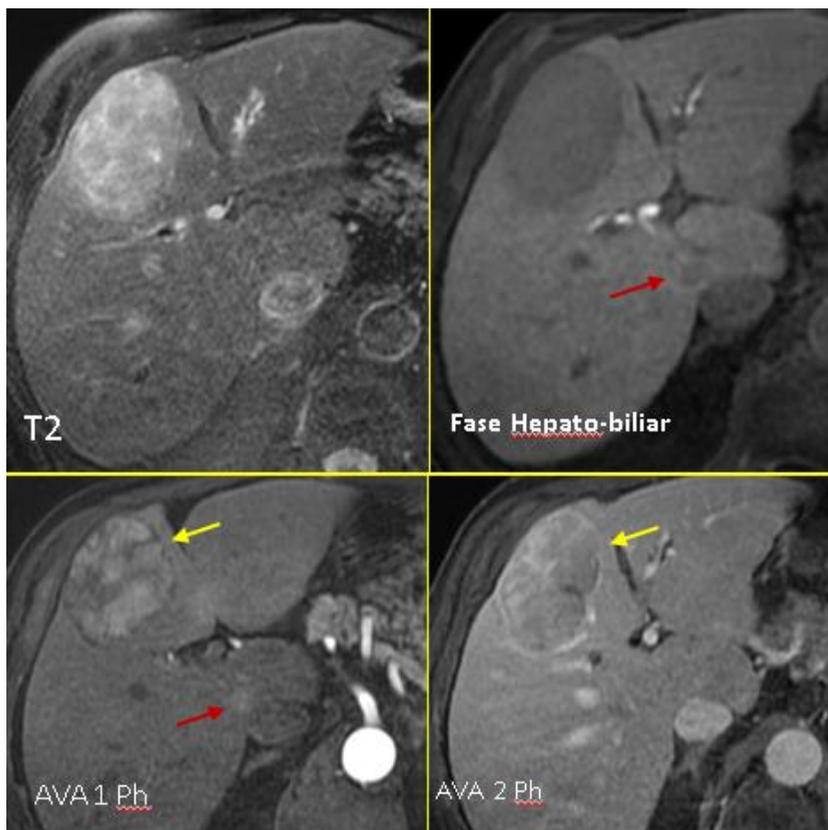


Figura 3. Imagen característica de un hepatocarcinoma de 6 cm en segmento 4 (flecha amarilla) en RM, en la que podemos observar una imagen hiperintensa en fase arterial (ph1) e hipointensa en fase venosa o hepatobiliar. También podemos observar una lesión de menor tamaño en segmento 1 (flechas rojas).

A pesar de ser útiles tanto la RM como la TC en el diagnóstico de HCC, características concretas de los pacientes van a determinar la realización de una de ambas técnicas³⁸.

4.3.4 Tomografía por emisión de positrones (PET)

Aunque el uso de la PET en el diagnóstico y seguimiento del HCC está limitado, en la actualidad se dispone de distintos radiofármacos que pueden contribuir en distintos aspectos.

4.3.4.1 ^{18}F -FDG (*Fluoro-Desoxi-Glucosa*)

La ^{18}F -FDG es el radiofármaco más utilizado actualmente para analizar el metabolismo tumoral. El mecanismo en el que se fundamenta es que las células tumorales tienen incrementado el metabolismo de la glucosa debido a niveles elevados de enzimas glucolíticas y del transportador de la glucosa, fundamentalmente del tipo 1 (GLUT-1). Esto, sumado a bajos niveles de glucosa-6-fosfatasa intracelular (enzima encargada de convertir la ^{18}F -FDG en FDG, molécula fácilmente eliminable por las células), va a favorecer el acúmulo de ^{18}F -FDG en el interior de las células tumorales³⁹.

La sensibilidad de la PET con ^{18}F -FDG en el diagnóstico de HCC es muy variable, y está relacionado fundamentalmente con el grado de diferenciación tumoral y el tamaño de las lesiones, ya que la gluconeogénesis hepática en tumores bien diferenciados es similar a la hepática no tumoral, y por tanto es difícil discriminar entre tejido tumoral y tejido hepático normal⁴⁰. Sin embargo, la PET con ^{18}F -FDG puede resultar útil en el estudio de extensión en aquellos HCC pobremente diferenciados, para detectar enfermedad tumoral extrahepática, así como en la evaluación de respuesta cuando la imagen

morfológica (TC o RM) no es concluyente, debido a que presentan una actividad reducida de la glucosa-6-fosfatasa, acumulando ^{18}F -FDG en el interior celular^{39,41}.

Distintos estudios apuntan a la PET con ^{18}F -FDG como una herramienta útil en la evaluación de respuesta post-radioembolización con ^{90}Y , siendo la disminución de metabolismo tumoral mejor factor pronóstico que los criterios RECIST morfológicos, pudiendo establecer la respuesta metabólica temprana a las 4 semanas post-tratamiento^{39,42}.

Otro aspecto en el que la PET con ^{18}F -FDG puede añadir valor en pacientes diagnosticados de HCC es en la valoración pre-trasplante hepático, habiéndose observado que pacientes con PET positiva pre-trasplante tienen mayor riesgo de recaída tumoral que aquellos pacientes con PET negativa, debido probablemente a invasión tumoral microvascular⁴³.

4.3.4.2 ^{18}F -FColina

La colina es un precursor de la fosfatidilcolina, necesaria para la síntesis de las membranas celulares y en procesos de señalización celular, influyendo en el proceso de diferenciación celular. Es por ello, que este radiofármaco se utiliza para el estudio de tumores bien diferenciados como el cerebro o la próstata⁴¹.

El uso de este radiofármaco para el diagnóstico del HCC es controvertido debido a la alta tasa de captación de la colina

por parte del hígado, sin embargo, estudios recientes demuestran que el uso de este radiofármaco puede ser útil en aquellos pacientes con HCC bien diferenciado^{41,44}.

4.3.4.3 *Otros radiofármacos*

Otros radiofármacos como el ⁶⁸Ga-Prostate Specific Membrane Antigen (⁶⁸Ga-PSMA) o el ¹¹C-Acetato, han demostrado su posible utilidad en el estudio metabólico del HCC.

El ⁶⁸Ga-PSMA es un radiofármaco que se desarrolló para el estudio de cáncer de próstata, ya que se une específicamente con el Antígeno de Membrana Próstata Específico, si bien éste no está únicamente sobreexpresado en las células tumorales de origen prostático, sino que también lo está en aquellos tumores con elevada angiogénesis como es el HCC^{40,45}.

La fuente principal de energía del HCC son los ácidos grasos, es por ello por lo que el ¹¹C-Acetato puede ser útil en el estudio de HCC bien diferenciados, ya que es un radiofármaco que se metaboliza en acetil-coenzima-A participando en la síntesis lipídica de las membranas celulares⁴¹. Además, es un radiofármaco bastante específico para HCC, dado que no se observa incremento de captación en otros tumores que asientan sobre el parénquima hepático como son el colangiocarcinoma o las metástasis hepáticas, sin embargo, el uso de este radiofármaco no está muy implementado debido a que únicamente se puede realizar en centros en los que haya un

ciclotrón en sus instalaciones, ya que la vida media de este radiofármaco es solamente de 20 minutos^{41,46}.

4.4 BIOPSIA

El HCC es el único tumor cuyo diagnóstico no precisa de confirmación histológica, siempre y cuando las técnicas de imagen (TC y/o RM) muestren hallazgos característicos y que asienten en hígados cirróticos. En el resto de supuestos la biopsia es de obligada realización, en tumores sin características de imagen típicas y tumores con hallazgos por imagen típicos que asienten sobre hígados no cirróticos³⁶.

5 ESTADIFICACIÓN

El método de estadiaje más empleado a nivel mundial en los pacientes con HCC es el BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Se trata de un método de estadificación que aúna características del tumor con la función hepática y el estado clínico del paciente. Establece cinco estadios (0-A-B-C-D) asociando a cada uno de ellos un método de terapia estandarizado y con valor pronóstico⁴⁷. Se trata de un método de estadificación dinámico que ha ido introduciendo cambios según evidencia científica desde su descripción en 1999.

La función hepática de los pacientes queda determinado mediante los criterios de Child-Pugh (CP), que incluye cinco parámetros: cifra de bilirrubina total, cifras de albúmina sérica, valor del INR (“International Normalized Ratio”), presencia de ascitis y existencia de encefalopatía hepática (Tabla 1)^{28,47,48}.

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh.

Parámetro	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina total (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albúmina Sérica (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR o Tiempo de Protrombina	< 1.7 o < 4 seg	1.71-2.2 o 4-6 seg	> 2.2 o > 6 seg
Ascitis	Ausente	Leve	De moderada a grave
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado 1-2 (tratable)	Grado 3-4 (refractaria)

Esta escala clasifica a los pacientes con disfunción hepática en 3 grados de la A a la C según la puntuación que obtengamos, de severidad creciente, y que es considerada además un predictor de mortalidad postquirúrgica⁴⁸.

- Grado A (mejor pronóstico): de 5 a 6 puntos. Son pacientes con función hepática conservada y tasa de mortalidad del 10%.
- Grado B: de 7 a 9 puntos. Tasa de mortalidad del 30%.
- Grado C (peor pronóstico): de 10 a 15 puntos. Son los pacientes más graves, con una tasa de mortalidad entre el 70 y el 80%.

El BCLC clasifica a los pacientes con HCC en 5 estadios, para los que establece diferentes opciones terapéuticas según la fase en la que se encuentre el paciente. Incluye tratamientos curativos para estadios precoces y terapias paliativas para fases intermedias y avanzadas, tal y como podemos observar en la Figura 4²⁸:

6 TRATAMIENTO

Actualmente existen múltiples opciones terapéuticas en el HCC, si bien cada una de ellas se va a aplicar en distintos estadios tumorales, siempre teniendo en cuenta el estado basal y las características intrínsecas de cada paciente. Es por esto por lo que, si un paciente con un estadio determinado no puede recibir la primera línea de tratamiento asignada para esa fase, se elegirá otra opción terapéutica para ese mismo estadio o para un estadio superior (concepto de migración terapéutica dentro del BCLC)⁴⁹.

6.1 Quirúrgico

Los tratamientos quirúrgicos, tanto la resección quirúrgica como el trasplante, son considerados como curativos, aunque tan sólo el 20-30% de los pacientes con diagnóstico de HCC son candidatos a cirugía. La forma de presentación inicial de la gran mayoría de pacientes es en estadios intermedio y avanzado del BCLC e inicialmente sin opciones quirúrgicas²⁸.

La resección está indicada, según estadiaje de BCLC, en pacientes en estadio precoz (inicial), con lesiones únicas, sin hipertensión portal y con cifras normales de bilirrubina. También hay que considerar el volumen de hígado remanente para plantear un tratamiento quirúrgico con garantías. Se estima una supervivencia de 55-65% tras cirugía a los cinco años, con tasas de recurrencia a los cinco años elevadas, de hasta el 70%^{28,49}.

El trasplante hepático está indicado en aquellos pacientes que cumplen los conocidos como criterios de Milan. Según éstos se indica el trasplante en pacientes con lesiones únicas de < 5 cm de tamaño o lesiones múltiples en un número máximo de tres y todas ellas de < 3 cm de tamaño. Con el cumplimiento de estos criterios las cifras de supervivencia son del 70% a los cinco años, con cifras de supervivencia a los 10 años en torno al 50% y una tasa de recurrencia a los cinco años del 10% aproximadamente^{47,49}. Los llamados “criterios compuestos” que aúnan la información nodular junto con la biología y la evolución tumoral, así como con la respuesta a otras terapias previas, podrían sustituir a los criterios actuales a falta de validación prospectiva³.

En algunos pacientes con HCC que no cumplen los criterios de Milán se están realizando tratamientos locorreregionales como terapia puente, con el fin de obtener una respuesta tumoral adecuada y mantenida durante 3-6 meses con el fin de conseguir una disminución en el estadiaje (*downstaging*), de tal manera que puedan ser candidatos a trasplante hepático o a cirugía^{28,47,50,51}.

6.2 Locorreional

Los tratamientos locorreregionales son los más extendidos en pacientes con HCC. Dentro del estadiaje del BCLC, se incluyen la ablación y la quimioembolización como terapias locorreregionales. Existen otras terapias locorreregionales de uso habitual en la práctica clínica que no se recogen en este método

de estadiaje, como son la radioembolización o las terapias combinadas de ablación con terapias intraarteriales (quimioembolización transarterial (QETA) o radioembolización transarterial (RETA))^{28,47}.

La ablación está indicada en pacientes etiquetados dentro del estadio muy precoz, con lesiones únicas de < 2 cm de tamaño y función hepática conservada. También está indicado en pacientes dentro del estadio precoz (inicial) en lesiones únicas asociadas a hipertensión portal y/o en pacientes con un número máximo de tres lesiones de tamaño máximo de 3 cm, con comorbilidad asociada. Los dos métodos de ablación más establecidos en la actualidad son la radiofrecuencia, con empleo de corriente alterna consiguiendo calor por fricción tras agitación iónica de las moléculas; y el uso de microondas que genera energía electromagnética de alta frecuencia, provocando realineamiento continuo de las moléculas de agua dentro del tejido, energía cinética y aumento de la temperatura. La ablación percutánea se ha empleado con técnica puente al trasplante pulmonar y como técnica de “downstaging” con vistas a alcanzar escenarios quirúrgicos^{28,47,49}.

La QETA se constituye en el método terapéutico locorregional más extendido en el manejo del hepatocarcinoma en pacientes en estadios intermedios (BCLC B), en la que la sinergia entre hipoxia / isquemia y la administración de quimioterapia son la base de esta terapia, si bien se ha

demostrado escasa efectividad en pacientes con tumores de gran tamaño (> 5 cm) o tumores multinodulares⁵².

Existe una forma de terapia conocida como QETA convencional, donde tras la infusión de una emulsión de lipiodol (medio de contraste) con quimioterápico (cisplatino, adriamicina, mitomicina...) en la arteria nutricia tumoral, se realiza embolización posterior de la propia arteria con partículas reabsorbibles o no. En 2008 se introducen las partículas cargadas con droga (doxorubicina) que facilita el efecto de la QETA al aunar el efecto de embolización con la infusión del quimioterápico. La introducción de las DEB-DOX ("drug eluting beads doxorubicine) ha permitido estandarizar el procedimiento terapéutico, reducir la concentración plasmática del quimioterápico y disminuir los efectos secundarios, sin observarse diferencias en cuanto a supervivencia pero con mejor tolerancia respecto a la convencional^{28,47}.

La radioembolización transarterial no se contempla, a día de hoy, como opción terapéutica dentro del esquema de estadiaje del BCLC, a pesar de haberse demostrado de forma fehaciente su seguridad y eficacia en el manejo de pacientes con hepatocarcinoma. En sus inicios el empleo de las microesferas de Y90 se centró en aquellos pacientes con HCC en estadio intermedio y avanzado, con objetivos principalmente paliativos. En los últimos tiempos y con el desarrollo de la propia técnica, el empleo de la radioembolización se centra en pacientes con estadios más precoces como método neoyuvante de terapia

curativa e incluso como terapia curativa de primera línea en casos seleccionados^{28,50,53,54}.

La RETA, es una terapia con radionúclidos (Ytrio-90) en la cual la radiación terapéutica se vehiculiza con empleo de microesferas de vidrio o de resina, que tras su infusión hepática transarterial proporciona altas dosis de radiación en el tumor o tumores hepáticos, junto a una relativa preservación del parénquima adyacente no tumoral. Este objetivo se consigue gracias a la peculiaridad de la vascularización hepática, así, las células tumorales reciben su vascularización a partir de la arteria hepática, mientras que las células del tejido sano lo hacen a través de vascularización portal^{54,55}.

A diferencia de la QETA el efecto terapéutico deriva directamente de la radiación, no de la isquemia, lo que permite tratar a pacientes con flujo portal comprometido, incluso casos de trombosis portal, con resultados muy favorables^{50,56}. De hecho, la presencia de oxígeno va a ser esencial para la generación de radicales libres que van a producir daño en las cadenas de ADN lo que va a desencadenar la apoptosis celular⁵².

Tanto el empleo de microesferas de vidrio como el empleo de microesferas de resina han demostrado su seguridad y eficacia en el tratamiento de tumores hepáticos. La principal diferencia entre ambas se centra en la actividad relativa por esfera existente, mientras que la actividad por esfera en el caso

del vidrio es de 2500 Bq, las microesferas de resina poseen una actividad de 50 Bq. Esto condiciona que para conseguir la misma actividad final el número de esferas en los casos de resina deban ser netamente superiores a las de vidrio⁵⁵.

Las potenciales ventajas de la radioembolización han hecho que durante los últimos años su uso se haya extendido en centros de todo el mundo, frente a otras opciones terapéuticas en casos seleccionados de tumores primarios y secundarios. Esta terapia requiere un claro enfoque multidisciplinar donde especialistas en Radiología Intervencionista y especialistas en Medicina Nuclear centran la mayor parte del proceso terapéutico.

También se está investigando el papel de las distintas formas de radioterapia en pacientes con carga tumoral reducida, en los que ha fracasado el tratamiento local, o en pacientes con tumores de localización de difícil acceso percutáneo. La principal limitación de la radioterapia externa se centra en la dificultad en alcanzar dosis terapéuticas en el interior del tumor sin dañar el parénquima circundante sano^{28,52}.

6.3 Sistémico

Hasta la fecha se han realizado múltiples ensayos clínicos, tanto de agentes quimioterápicos como biológicos, en un intento de obtener nuevas herramientas terapéuticas para el HCC. Actualmente, disponemos de distintos fármacos inhibidores de la tirosin-kinasa, como son el Sorafenib y Lenvatinib en primera

línea de tratamiento y el Regorafenib y Cabozantinib en segunda línea, o el Ramucirumab un inhibidor VEGF también en segunda línea, que han demostrado beneficios en cuanto a supervivencia y tiempo libre de progresión se refiere^{28,49,57,58}.

Tras los resultados obtenidos en el ensayo SHARP, el Sorafenib se ha convertido en el fármaco de referencia en pacientes con HCC avanzado dado el incremento significativo de supervivencia global observado frente a placebo, sin embargo, la tolerancia a dicho fármaco es subóptima, precisando maniobras de desescalada de dosis en más del 50% de pacientes e incluso interrupción de terapia por elevada toxicidad hasta en un 45 % de casos^{52,59}. Recientemente se ha publicado el ensayo IMbrave150, en el que se ha demostrado mayor supervivencia y tiempo libre de progresión de enfermedad de la combinación de Atezolizumab y Bevacizumab frente a Sorafenib en primera línea de tratamiento³.

No existe en la actualidad indicación de terapia sistémica como adyuvancia a tratamientos locorreregionales ni como neoadyuvancia a tratamiento quirúrgico, al no haberse demostrado reducción de incidencia en recurrencias tumorales⁴⁹.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El hepatocarcinoma es el sexto cáncer más frecuente del mundo y el cuarto más frecuente en cuanto a mortalidad se refiere. Generalmente, la mayoría de los casos se diagnostican en estadios intermedio o avanzado, y por tanto ya no son candidatos a tratamiento curativo (resección quirúrgica, trasplante hepático y/o ablación percutánea). Este escenario conlleva que las cifras de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma sean reducidas.

Por estos motivos, el perfeccionamiento de las técnicas de terapia locorregional, como es el caso de la radioembolización, junto al avance en perfiles moleculares enfocado a obtención de nuevas terapias, o bien combinación entre terapias, ha de llevar parejo un incremento en las cifras de periodos libres de enfermedad y de una supervivencia global.

HIPÓTESIS

Analizar el procedimiento terapéutico de la radioembolización hepática en aquellos pacientes afectados de hepatocarcinoma en estadio intermedio o avanzado (estadios B o C del BCLC), no subsidiarios de tratamiento curativo quirúrgico o trasplante hepático.

OBJETIVOS DE TRABAJO

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el tiempo libre de progresión de la enfermedad y la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de HCC y tratados con radioembolización hepática.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Relacionar las distintas variables clínicas y demográficas con los parámetros de tiempo libre de progresión de la enfermedad y la supervivencia global, que puedan considerarse como biomarcadores de recurrencia tumoral.
2. Determinar factores analíticos predictores de progresión de enfermedad y de mortalidad.
3. Valorar la seguridad del tratamiento con radioembolización.
4. Valorar los efectos secundarios y complicaciones observados.

MATERIAL Y MÉTODO

1 DISEÑO GENERAL DEL TRABAJO

1.1 Diseño del estudio

Nuestro estudio se trata de un estudio analítico, observacional y retrospectivo.

Analítico y observacional, dado que no hemos influido en los factores de estudio, nos hemos limitado a observar, medir y analizar los datos obtenidos.

Retrospectivo, puesto que es un estudio en el que se analizan en el presente datos de hechos ocurridos en el pasado, que hemos recabado de la historia clínica informatizada.

Realizada la clasificación del presente estudio por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios el pasado 4 de diciembre de 2017, como “estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD) (Número de registro PDP-ITR-2017-01). (Ver anexo 1)

Se obtuvo la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia, con fecha el pasado 7 de marzo de 2018, cumpliendo los principios de la Declaración de Helsinki. (Ver anexo 2)

1.2 Pacientes a estudio

Relación de pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma y tratados con radioembolización durante el periodo entre marzo de 2009 y diciembre de 2016.

La selección de pacientes candidatos a RETA se estableció en el marco de un comité multidisciplinar, formado por hepatólogos, oncólogos, cirujanos especialistas en patología hepática, radiólogos intervencionistas y generalistas con especial dedicación a patología abdominal.

La función hepática, la carga tumoral y el estado basal del paciente fueron criterios definitorios. Se consideró contraindicación absoluta para RETA aquellos pacientes con una expectativa de vida inferior a 3 meses, un deterioro funcional hepático severo (Child-Pugh tipo C), una extensión extrahepática significativa, colangitis activa y embarazo.

Se consideraron otra serie de factores como contraindicaciones relativas, que fueron abordados en el seno del comité multidisciplinar de manera individualizada, con valoración exhaustiva del riesgo/beneficio. Las contraindicaciones relativas fueron⁶⁰:

- Tumor infiltrativo.
- Alta carga tumoral (más del 70% del volumen hepático total) o extensión del 50% del volumen hepático total con albúmina < 3 g/dL.
- Valores de bilirrubina > 2 mg/dL.

- Índice GOT / GPT superior a 5.

Tras la consideración de paciente candidato a RETA, la planificación del tratamiento y los cálculos de actividad a administrar fue realizado por un subcomité integrado por especialistas en Radiología Intervencionista, Medicina Nuclear y Radiofísica Hospitalaria. La constatación de un shunt hepato-pulmonar elevado y/o la existencia de depósitos extrahepáticos a través de arterias hepatófugas, no corregibles con técnicas de intervencionismo, fueron catalogadas de contraindicaciones absolutas y por tanto criterios de exclusión.

1.3 Protocolo del tratamiento

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio fueron tratados con microesferas de vidrio (TheraSphere®, Boston Scientific, London, UK). El protocolo del tratamiento incluye una fase de acondicionamiento y planificación y una fase de tratamiento.

1.3.1 1ª fase: acondicionamiento y planificación

Los objetivos de la primera etapa son la selección adecuada del punto de infusión intraarterial hepático, descartar la existencia de shunts hepatopulmonares y depósitos extrahepáticos a través de arterias hepatófugas.

Con el estudio angiográfico inicial estudiaremos de forma pormenorizada la vascularización intrahepática, y su hemodinámica de flujo. Si identificamos arterias hepatófugas

próximas al potencial punto final de tratamiento, se realizarán embolizaciones con el fin de evitar depósitos extrahepáticos no deseados. Las arterias que con mayor frecuencia son susceptibles de embolización son la arteria gastroduodenal y la arteria gástrica derecha. Otras a considerar son la arteria cística, la arteria supraduodenal, y la arteria falciforme. En el momento actual, y con la experiencia adquirida con el procedimiento se realizan pocas embolizaciones arteriales de forma preventiva⁶¹. La incorporación del “cone-beam CT” (TC de haz cónico) en las propias salas de angiografía permite realizar estudios tomográficos tras la inyección de contraste yodado en el interior de las arterias hepáticas, excluyendo los posibles depósitos extrahepáticos. En cualquier caso, el umbral requerido para realizar una embolización preventiva debe mantenerse bajo. Las posibles complicaciones derivadas de un depósito extrahepático de las microesferas de Y90 superan con mucho las derivadas de la embolización arterial.



Figura 5. Arteriografía hepática con inyección de contraste desde la arteria hepática común para delimitación de la anatomía vascular hepática. Podemos observar una masa hipervascular centrohepática (flechas amarillas) y lesión nodular hipervascular en vertiente medial hepática (flechas rojas).

Tras las maniobras angiográficas necesarias y la selección del punto de infusión, se procede a la inyección de 3-5mCi (111-185 MBq; 1 mCi equivale a 37 MBq) de ^{99m}Tc -MAA (emisor de energía gamma). Estos macroagregados (MAA) poseen un tamaño entre las 10-90 micras (se estima que el 90% se encuentran entre las 10 y 40 micras) y simulan el comportamiento posterior de las microesferas de Y90. La cantidad de micropartículas empleadas oscilan entre las 60 mil y 700 mil partículas. No generan toxicidad, son biodegradables y no embolizan. Desde el punto de vista técnico debemos agitar suavemente el vial con los macroagregados para conseguir una suspensión homogénea. Nunca debemos aspirar antes de la inyección, pues se favorecería la formación de pequeños coágulos. La infusión en el punto escogido debe ser lenta (20-30 segundos) y a baja presión (20-40 psi).

Tras la infusión del ^{99m}Tc -MAA el paciente abandona la sala de angiografía, tras una adecuada hemostasia arterial y es trasladado al servicio de Medicina Nuclear donde se realizará un estudio de gammagrafía planar y un SPECT/CT (Philips Brightview XCT). Estos estudios deben realizarse dentro de la primera hora post infusión, para evitar la presencia de tecnecio libre que condicionaría un incremento de captación del parénquima tiroideo y de la mucosa gástrica.

Los estudios de gammagrafía y SPECT nos servirán para cuantificar el shunt hepato-pulmonar, descartar depósitos extrahepáticos, para el cálculo de la actividad requerida, para

establecer la relación tumor/no tumor (R T/NT) y para evaluar la perfusión del parénquima hepático a tratar.

Los parámetros técnicos seleccionados para la realización de los estudios de SPECT fueron una matriz de 128 x 128, 120 ángulos de rotación y una adquisición de 30 segundos por ángulo. Con el fin de llevar a cabo la corrección de atenuación del SPECT y para una correcta localización anatómica se realizó una TC de localización rápida (20mAs y 120 kV) y filtro de tejidos blandos (de acuerdo con el protocolo descrito por Hammami *et al.*)⁶².

1.3.2 Cálculo de actividad y dosimetría

La siguiente etapa del procedimiento consiste en definir la actividad de ⁹⁰Y requerida para optimizar el tratamiento, para lo cual es necesario determinar el porcentaje de shunt hepato-pulmonar estimado, la actividad depositada a nivel gastrointestinal, la razón T/NT y cálculos de volumetría hepática.

Para realizar estos cálculos, se trazaron ROI (región de interés) sobre los estudios planares de gammagrafía adquiridos en proyección anterior y posterior a nivel pulmonar, tracto gastrointestinal, parénquima hepático considerado como volumen blanco y área tumoral, y fondo, obteniéndose así el número de píxeles y cuentas, como podemos observar en la Figura 6. Una vez obtenidos estos valores, se trasladaron a una hoja de cálculo Excel (ver anexo 3) en la que se estimó el porcentaje de actividad que recibirían los pulmones debido al

shunt pulmonar, el porcentaje de actividad depositado a nivel gastrointestinal y la R T/NT dentro del volumen blanco.

Los cálculos de volumetría hepática se realizaron sobre la imagen morfológica, TC o RM, más reciente.

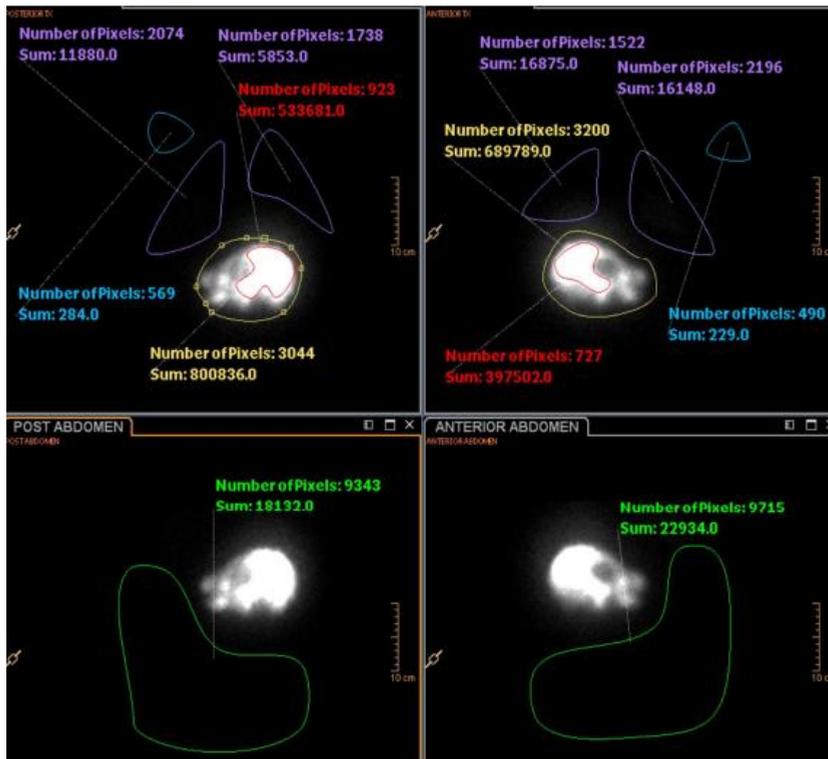


Figura 6. Imagen planar anterior y posterior de tórax y abdomen con las ROI trazadas sobre área pulmonar, tracto gastrointestinal, parénquima hepático (volumen blanco y área tumoral), y fondo.

Para realizar los cálculos de la actividad a administrar a los distintos pacientes, nos fundamentamos en el modelo MIRD (Medical Internal Radiation Dose) conjugado con el modelo de partición, estableciendo restricciones al modelo que conlleva

limitación de dosis máxima: al volumen blanco (entre 80-150 Gy), al parénquima no tumoral dentro del volumen blanco (80 Gy) y al pulmón (30 Gy en el primer tratamiento, o menos de 50 Gy en total en sucesivos tratamientos, con el fin de evitar la neumonitis rádica), así como una dosis mínima en parénquima tumoral de 120 Gy.

Para la obtención de estas dosis máximas y mínimas, se realizan distintos cálculos teniendo en cuenta las siguientes fórmulas:

$$\text{Actividad requerida (GBq)} = \frac{\text{Dosis deseada (Gy)} \times \text{Masa (kg)}}{49,7}$$

Si despejamos la dosis deseada, obtenemos:

$$\text{Dosis (Gy)} = \frac{\text{Actividad (GBq)} \times 49,7 \times (1 - (\text{SHP} - R))}{\text{Masa (kg)}}$$

Siendo SHP el shunt hepatopulmonar y R la actividad residual en el vial post-infusión. Con esta fórmula y considerando la masa calculada por la TC, el shunt hepatopulmonar y las restricciones dosimétricas anteriormente descritas, estimamos la dosis absorbida por los distintos órganos.

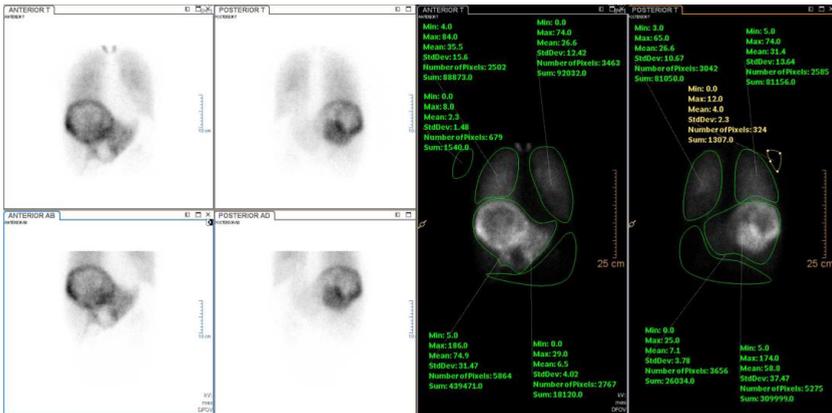


Figura 7. Paciente con elevado shunt hepatopulmonar (30%) y dosis absorbida pulmonar estimada de 45 Gy. No candidato a tratamiento con RETA.

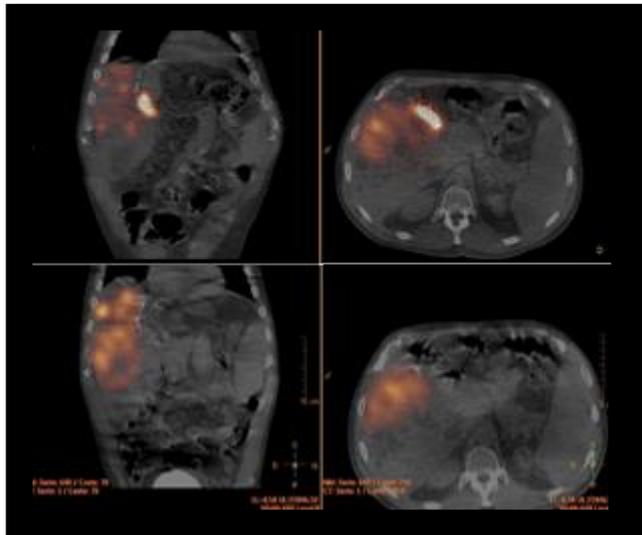


Figura 8. Paciente con depósito extrahepático duodenal en el estudio de planificación inicial (imágenes superiores). Se consiguió embolizar la arteria hepatófica, evitando el depósito duodenal de ^{99m}Tc -MAA en el segundo estudio de planificación (imágenes inferiores).

1.3.3 2ª fase: Tratamiento

La segunda fase del tratamiento incluye la infusión de las microesferas de vidrio cargadas con ^{90}Y . Previamente a la

infusión se realizó una segunda arteriografía en la que se corroboró, en aquellos casos en los que se realizó embolizaciones arteriales previas, la ausencia de repermeabilizaciones, valorándose la necesidad de nuevas oclusiones arteriales. Una vez confirmada la ausencia de flujos anómalos, se reprodujo exactamente el posicionamiento del microcatéter donde se realizó la administración previa de ^{99m}Tc - MAA y se procedió a la infusión de las microesferas de vidrio cargadas con Y90.

Al finalizar la infusión de las microesferas se realizó un control de calidad por parte del servicio de protección radiológica que determinó la presencia de contaminación radiactiva del personal participante en el procedimiento, así como de la propia sala de angiografía donde se realizó la intervención.

Posterior al tratamiento, se realizó la comprobación del adecuado depósito de las microesferas, determinándose la concordancia del tratamiento respecto a la planificación inicial. Para ello, se adquirieron imágenes gammagráficas aprovechando la radiación de frenado del radioisótopo (Bremsstrahlung) y se realizó un estudio comparativo respecto a las imágenes previas de SPECT/TC. El ^{90}Y , a pesar de ser considerado un isótopo radiactivo β - "puro", presenta cada 43.500 desintegraciones, aproximadamente, la emisión de un positrón⁶³, por ello, a partir del año 2013 incorporamos el estudio de PET/TC (Philips Gemini TF) en el control post-tratamiento, ofreciendo mayor resolución espacial y mayor sensibilidad para

la detección de fugas gastrointestinales respecto al SPECT/TC⁶⁴.

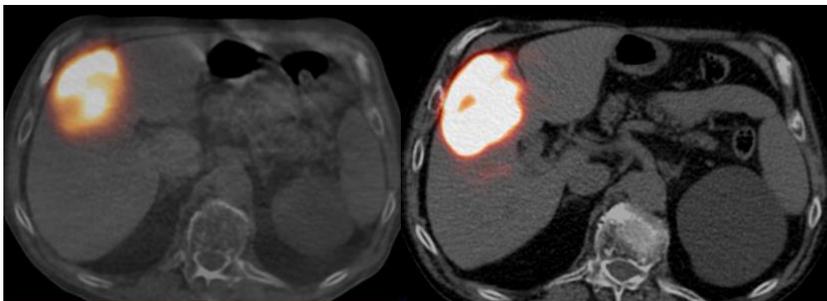


Figura 9. Imagen de concordancia entre el SPECT/TC realizado tras la administración de ^{99m}Tc-MAA (imagen izquierda) y la imagen de control realizada con PET/TC tras la administración de las microesferas de vidrio cargadas con Y90 (imagen derecha).

Los parámetros técnicos de adquisición utilizados para la PET fueron: matriz de 144 x 144, vóxel de 4 mm, 2 campos a 15 minutos cada campo y reconstrucción iterativa OSEM con tiempo de vuelo, así como una TC de baja dosis, para localización anatómica y corrección de atenuación, de 120 kV y 150 mAs.

1.3.4 Seguimiento

El protocolo de seguimiento radicó en control clínico y analítico de cada paciente por el servicio de radiología intervencionista, además de la realización de pruebas de imagen (TC/RM) pasado un mes de la RETA, para descartar progresión de enfermedad precoz, y cada tres meses durante el primer año de seguimiento, para evaluación de respuesta al tratamiento. Los estudios de imagen se espaciaron a los seis meses a partir del primer año del tratamiento.



Figura 10. Captación heterogénea de contraste en TC de la lesión localizada en segmento 4, característico del efecto inicial de la radiación sobre las lesiones hepáticas.

2 VARIABLES A ESTUDIO

La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva a partir de la información recabada de la historia clínica electrónica.

Los datos de los pacientes se recogieron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel Workbook®, adjudicándoles un número correlativo del 1 al 53 según orden de inclusión en el estudio y que garantiza el anonimato.

2.1 Variables recogidas de la historia clínica

Las variables clínicas de los pacientes del estudio se obtuvieron tras revisión de la historia clínica electrónica, mediante el programa Orion Clinic® (Everis Health, Valencia, España):

- Edad
- Función hepática previa al tratamiento
- Tratamientos recibidos
- Clasificación Child-Pugh
- Estadio BCLC
- Variables analíticas (GOT, GPT, AFP, Bilirrubina, INR y Albúmina) pre y post-tratamiento
- Fecha tratamiento
- Fecha de *exitus* o fin de seguimiento
- Causa de muerte

Otros datos extraídos de la historia clínica del paciente fueron los datos relativos y obtenidos de la interpretación de la imagen morfológica TC/RM y de las arteriografías de planificación y de tratamiento:

- Extensión, tipo, localización y tamaño tumoral
- Número de lesiones hepáticas
- Presencia o no de metástasis extrahepáticas
- Cálculos de volumetría (Volumen blanco, volumen tumoral y volumen hepático total)
- Presencia de fístulas arterio-venosas
- Presencia de invasión vascular
- Fecha progresión de enfermedad

Derivado de los cálculos extraídos de la planificación y de las imágenes de Medicina Nuclear:

- Porcentaje de actividad depositada en pulmón por shunt hepatopulmonar
- Fugas gastrointestinales
- Relación tumor/ no tumor
- Actividad administrada
- Dosis absorbida en blanco, tumor y no tumor
- Concordancia entre la gammagrafía y SPECT/TC con ^{99m}Tc -MAA y la gammagrafía (Bremsstrahlung) o PET/TC con ^{90}Y

En este estudio cuando nos referimos a dosis absorbida, se trata de dosis absorbida estimada, dado que se obtiene a partir de cálculos realizados basándonos en las imágenes

gammagráficas de planificación con ^{99m}Tc -MAA y no de los datos obtenidos de la PET/TC post-tratamiento, según estudio pre-terapéutico y del modelo de partición⁶⁵.

3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El objetivo fundamental del estudio es estimar la supervivencia de pacientes con diagnóstico de HCC y sometidos a un tratamiento de radioembolización en una muestra con un seguimiento medio de cinco años.

La evaluación de la progresión (PE) de la enfermedad y la supervivencia son las variables primarias de la investigación. Puesto que algunos pacientes aportan los datos de dos procedimientos a la muestra, el diseño se considera multi-nivel (procedimiento y paciente). El análisis descriptivo presenta la información a ambos niveles. Sin embargo, como las variables de respuesta (PE y muerte) se establecen a nivel de paciente, éste será considerado la unidad de análisis independiente en el análisis inferencial.

El análisis descriptivo proporciona los estadísticos más relevantes para todas las variables recogidas en la investigación: media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana para variables continuas y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas.

El análisis de la supervivencia se basa en la metodología de Kaplan-Meier, estimándose la función de supervivencia para los diferentes tiempos de interés. Se proporciona la supervivencia media, mediana, error estándar, desviación típica e intervalo de confianza al 95%, basado en la aproximación por

la distribución normal. Para estudiar si los distintos factores independientes generan curvas de supervivencia distintas se emplea el test del logaritmo del rango.

Los aspectos que se detecten como significativos o próximos a serlo ($p < 0,1$), serán considerados de interés para el subsiguiente modelo de regresión de Cox. Con éste se identificarán aquellos factores pronósticos que permitan explicar la tasa instantánea de fallecimiento o de progresión, desde un punto de vista multivariable, evaluando la importancia de cada factor en presencia del resto. En primera instancia se obtienen estimaciones del Hazard Ratio (HR) totalmente ajustadas y, posteriormente, la selección de variables se realiza mediante método hacia adelante (forward).

En cuanto a la validación del modelo, se atiende especialmente al cumplimiento de la hipótesis de riesgos proporcionales. Se establecen modelos con covariables dependientes del tiempo para contrastar mediante un test estadístico la nulidad del coeficiente asociado.

El nivel de significatividad empleado en los análisis ha sido el 5% ($\alpha = 0.05$).

El modelo de regresión de Cox, estimado para evaluar la asociación entre el riesgo de *exitus* (o progresión de enfermedad) y covariables independientes alcanzará una potencia del 80.3% para detectar un Hazard Ratio (HR) = 3.0

como significativo en una muestra como la actual, asumiendo un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Un total de 53 pacientes diagnosticados de HCC que se trataron con radioembolización constituyen la muestra del presente estudio, con una edad media de $62,7 \pm 12,3$ años, un rango que oscila de 28 a 86 y una mediana de 60 años.

2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TUMORALES

Un total de 46 pacientes de la serie (87%) tenían el diagnóstico de cirrosis hepática. Tan solo 7 pacientes desarrollaron el HCC sobre hígado sano. La etiología más frecuente de causa de cirrosis fue la hepatopatía por virus C.

Tabla 2: Distribución de las diferentes causas oncogénicas.

	N	%
Total	53	100,0%
Sin causa/desconocida	6	11,3%
VHC	28	52,8%
VHC 1	1	1,9%
VHC 1a	1	1,9%
VHC 1b	2	3,8%
VHC 3	1	1,9%
VHB	2	3,8%
Alcohol	6	11,3%
VHC+alcohol	3	5,7%
VHC+VHB	1	1,9%
Inflamación	2	3,8%

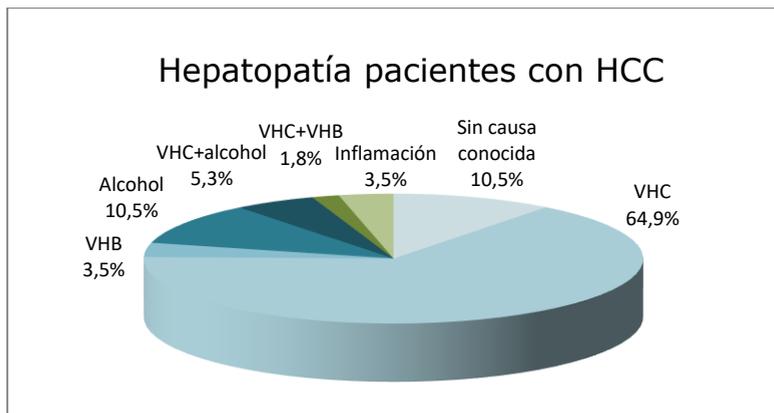


Figura 11: Gráfico de sectores que muestra la distribución, de forma más visual, de las diferentes causas de HCC.

La función hepática tras el diagnóstico de HCC se mantuvo conservada en 45 pacientes (85% Child Pugh tipo A).

Siguiendo el método de estadiaje del BCLC, 30 pacientes quedaron enmarcados dentro del estadio intermedio (BCLC B); mientras que los restantes 23 pacientes se clasificaron dentro del estadio BCLC C (21 de ellos a causa de la presencia de trombosis portal asociada) (Tabla 3).

Tabla 3: Distribución de la función hepática Child-Pugh (CP) y del estadio tumoral Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

		N	%
CP	Total	53	100,0%
	A	45	84,9%
	B	8	15,1%
BCLC	Total	53	100,0%
	B	30	56,6%
	C	23	43,4%

La carga tumoral (extensión) fue inferior al 50% del volumen hepático total en 46 pacientes (86,8%), con afectación superior al 50% identificado en 7 pacientes. Existió un predominio de la afectación multifocal (38 pacientes, 71,7%) frente a la afectación unifocal (7 pacientes, 13,2%) y la afectación de tipo infiltrativo (8 pacientes, 15,1%). La localización de los tumores fue unilobar en 32 pacientes (60,4%), con localización bilobar en 21 pacientes (39,6%). Por último, el tamaño de la lesión índice (lesión de mayor tamaño) superó los 8 cm en 19 pacientes (36,5%), se situó entre los 5 y 8 cm en otros 19 pacientes (36,5%), mientras que fue inferior a los 5 cm en 14 pacientes (26,9%) (Tabla 4).

Tabla 4: Distribución de las diferentes características tumorales en relación con la carga tumoral.

		N	%
EXT	Total	53	100,0%
	<50%	46	86,8%
	>50%	7	13,2%
TIPO	Total	53	100,0%
	Unifocal	7	13,2%
	Multifocal	38	71,7%
	Infiltrativo	8	15,1%
LOC	Total	53	100,0%
	Lobar	32	60,4%
	Bilobar	21	39,6%
SIZE	Total	52	100,0%
	3-5 cm	14	26,9%
	5-8 cm	19	36,5%
	>8 cm	19	36,5%

En 21 pacientes se demostró la existencia de trombosis portal (39,6%), identificando la afectación segmentaria en 5 pacientes (23,8%), la afectación lobar en 11 pacientes (52,4%),

afectación de porta principal en 2 pacientes (9,5%) y asociación de porta principal y rama lobar en 3 pacientes (14,3%) (Tabla 5).

Se demostró mediante estudio de imagen (TC/RM o arteriografía) la existencia de fístula arterio-venosa en 10 pacientes (18,9%), de las cuales en 9 pacientes la fístula fue arterio-portal y en un caso arteria-vena hepática (Tabla 5).

Tabla 5: Distribución de la presencia o no de fístulas arteriovenosas y trombosis portal.

		N	%
TP	Total	53	100,0%
	No	32	60,4%
	Sí	21	39,6%
FAV	Total	53	100,0%
	No	43	81,1%
	Sí	10	18,9%

Con el objetivo de realizar los cálculos de actividad de radioisótopo a administrar, se realizaron las correspondientes estimaciones de los volúmenes hepáticos; así se calculó los valores del volumen hepático total, volumen blanco (considerando éste aquel parénquima hepático distal al punto de infusión arterial) y el volumen tumoral.

Los cálculos volumétricos se realizaron en las estaciones de trabajo Phillips IntellSpace Portal (en los casos en los que la prueba de imagen diagnóstica fue una Tomografía Computarizada) y en la estación de trabajo General Electric Advantage Windows GE (en aquellos pacientes en los que la

prueba diagnóstica disponible fue una Resonancia Magnética) (Tabla 6 y Figura 12).

Tabla 6: Descripción de los volúmenes blanco (VB), tumoral (VT) y hepático total (VHT). Para los pacientes con 2 procedimientos, VB y VT es la suma de ambos, mientras que VHT es la media de ambos.

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Mediana
VB	53	1205,6	775,2	175,0	4376,0	990,0
VT	53	467,1	493,3	60,0	2949,0	348,0
VHT	51	1748,0	565,1	610,0	3320,0	1664,0

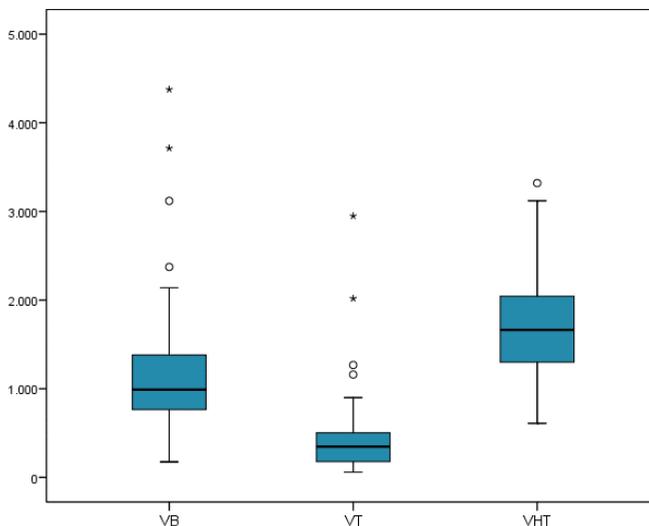


Figura 12: Gráfico que representa la distribución de valores de los volúmenes blanco, tumoral y total. La caja concentra al 50% de los casos, siendo la mediana la línea horizontal que la divide. Los bordes superior e inferior de la caja se corresponden con el 1er y 3er cuartil, por debajo de los cuales está el 25% y 75% respectivamente de la muestra. Los “bigotes” se extienden hasta los valores en un rango aceptable, por encima de los cuales están los atípicos (circulados) y los extremos (asteriscos).

En resumen, la mayoría de los pacientes de la serie mostraron una función hepática conservada (Child-Pugh tipo A); presentaron una carga tumoral (extensión) por debajo del 50% del volumen hepático total y hubo un predominio de la afectación multifocal sobre el resto de las presentaciones (Figura 13).

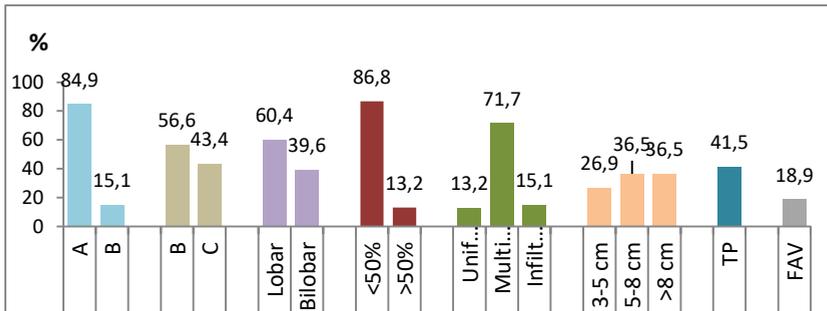


Figura 13: Gráfico de barras que representa las principales características tumorales a estudio.

3 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

Se realizaron un total de 61 procedimientos en el global de los 53 pacientes. Según la extensión tumoral (lobar o bilobar), el paciente recibió uno o dos procedimientos. Se realizaron 7 tratamientos bilobares (13,2%), los cuales se realizaron de forma secuencial en su totalidad, espaciando un mes ambas infusiones lobares.

Otro paciente con carga tumoral extensa (> 50% del volumen hepático total) pero con solo afectación unilobar, recibió dos infusiones segmentarias también de manera secuencial. Este caso fue considerado como doble procedimiento y no como retratamiento. No se realizó ningún tratamiento global (con infusión desde arteria hepática común).

En los restantes 14 pacientes con afectación bilobar, en 8 pacientes el lóbulo contralateral al tratado con RETA, fue sometido a QETA (6 pacientes), radiofrecuencia (1 paciente) o cirugía (1 paciente).

Hubo un total de 6 pacientes con afectación bilobar (28,5%) en los que el tratamiento contralateral tras RETA no se llevó a cabo al presentarse progresión precoz de la enfermedad (4 pacientes) y deterioro clínico o limitaciones insalvables anatómicas (paciente tratado con RETA lobar derecha y con

reemplazo vascular de la arteria hepática izquierda, con origen desde la arteria gástrica izquierda) en los otros dos restantes.

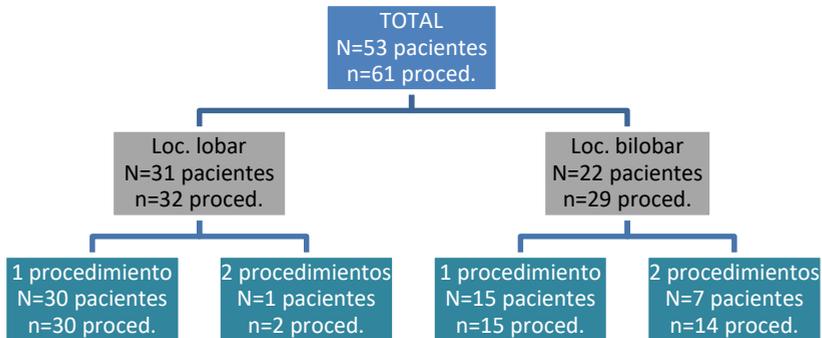


Figura 14. Distribución del número de procedimientos según la extensión tumoral.

Tras realizar los diferentes cálculos de actividades (dosimetría pre-terapia) en las referenciadas hojas de cálculo y siguiendo el método de partición donde se establece un modelo multicompartimental, se obtuvo una actividad media a administrar de 2,8 GBq (rango 0,7-6,4 GBq).

Con estas actividades se obtuvieron una dosis media recibida por el volumen blanco de 116,5 Gy (rango 243,2-31,2 Gy), una dosis media en tumor de 229,9 Gy (rango 74-425,9 Gy), mientras que la dosis media recibida por el hígado no tumoral fue de 63,9 Gy (rango 21,2-168,1 Gy). El tejido pulmonar recibió una dosis media de 8,7 Gy (rango 0-29,5 Gy), mientras que el tejido gastro-intestinal recibió una dosis media de 3 Gy (rango 0-11,8 Gy). La media de razón de captación tumor/no tumor (R) que se manejó para el cálculo de la actividad a administrar fue de 3,8 (rango 1,0-10,5) (Tabla 7).

Tabla 7: Descripción de la actividad administrada, de las dosis absorbidas, la razón tumor / no tumor (R) y el porcentaje de depósito en tracto gastrointestinal (TGI).

		Procedimiento		
		Total	1	2
A AD	N	61	53	8
	Media	2,8	2,8	2,3
	Desviación típica	1,3	1,3	1,5
	Mínimo	,7	,7	,9
	Máximo	6,4	6,4	5,5
	Mediana	2,6	2,6	2,1
Dosis absorbida blanco	N	61	53	8
	Media	116,5	117,6	109,3
	Desviación típica	33,1	34,1	26,2
	Mínimo	31,2	31,2	61,3
	Máximo	243,2	243,2	155,0
	Mediana	112,9	115,1	110,7
Dosis tumor	N	61	53	8
	Media	229,9	235,5	192,6
	Desviación típica	76,1	78,4	46,2
	Mínimo	74,0	74,0	114,6
	Máximo	425,9	425,9	256,8
	Mediana	223,8	224,7	196,1
DNT	N	61	53	8
	Media	63,9	64,3	61,4
	Desviación típica	19,4	20,0	15,7
	Mínimo	21,2	21,2	35,9
	Máximo	168,1	168,1	80,7
	Mediana	65,7	65,7	65,9
Dosis Pulmone s	N	61	53	8
	Media	8,7	9,2	5,4
	Desviación típica	8,3	8,4	6,7
	Mínimo	,0	,0	1,1
	Máximo	29,5	29,5	21,8
	Mediana	4,7	5,6	3,3
R	N	61	53	8
	Media	3,8	4,0	3,0
	Desviación típica	1,6	1,7	,9
	Mínimo	1,0	1,0	1,2
	Máximo	10,5	10,5	4,0
	Mediana	3,7	4,0	3,3
TGI %	N	61	53	8
	Media	3,0	3,2	1,8
	Desviación típica	2,4	2,5	1,5
	Mínimo	,0	,0	,0
	Máximo	11,8	11,8	4,4
	Mediana	2,5	2,7	1,1

El seguimiento se realizó durante al menos 1 año posterior al tratamiento y hasta fallecimiento o pérdida de contacto, oscilando entre 1,5 y 67 meses, siendo la mediana de seguimiento de 12 meses.

4 EFECTOS SECUNDARIOS / COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

En términos generales los efectos secundarios y las complicaciones derivados del tratamiento fueron escasos. Hasta en 22 pacientes (41,8%) no se recogieron complicaciones post-procedimiento. Se catalogaron las complicaciones siguiendo clasificación de la CTCAE versión 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)⁶⁶. La sintomatología más frecuente resultó ser la astenia (fatiga) que se dio en un total de 15 pacientes (28,3%). No hubo ningún caso de neumonitis por efecto de la radiación. Tampoco se recogió ningún caso de ulceración en tracto gastrointestinal que tradujese la embolización extrahepática de las microesferas cargadas con Y90. Tampoco aparecieron complicaciones biliares (colecistitis rádica y/o isquémica, necrosis biliares o bilomas).

El cuadro de post-embolización hepática aparece en menor medida que otros métodos de terapia intraarterial (en concreto la QETA). Así se dio cuadro de náuseas en 2 pacientes (3,8%), cuadro de dolor abdominal en 4 pacientes (7,5%), cuadro pseudogripal en 1 paciente (1,9%), aparición de fiebre en 2 pacientes (3,8%), entre otros (Tabla 8).

Hubo un caso de enfermedad hepática por irradiación (REILD), que cursó con un deterioro de la función hepática y

ascitis, a las dos semanas tras el tratamiento, con resultado de muerte. Se trató de un paciente con elevada carga tumoral (> 50% del volumen hepática total) y trombosis portal asociada.

Tabla 8: Descripción de efectos secundarios/ complicaciones observados post-RETA.

Tabla 8. Efectos secundarios/complicaciones	
Ningún efecto secundario	22 pacientes (41,8%)
Desórdenes gastrointestinales:	
• Ascitis	5 pacientes (9,4%)
• Dispepsia	4 pacientes (7,5%)
• Dolor abdominal	4 pacientes (7,5%)
• Diarrea	2 pacientes (3,8%)
• Náuseas	2 pacientes (3,8%)
Trastornos generales:	
• Fatiga	15 pacientes (28,3%)
• Fiebre	2 pacientes (3,8%)
• Cuadro pseudogripal	1 paciente (1,9%)
Alteraciones del sistema nervioso:	
• Alteración del gusto	2 pacientes (3,8%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
• Prurito	1 paciente (1,9%)
Infecciones:	
• Peritonitis bacteriana espontánea	1 paciente (1,9%)
Trastornos hepatobiliares:	
• Otros: REILD	1 paciente (1,9%)

5 ANÁLISIS DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD

Tras el final del seguimiento y con el cierre del estudio, hubo 41 pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad (77,4%).

5.1 Metodología Kaplan-Meier

El tiempo medio de progresión de la enfermedad fue de 15,1 meses. El valor poblacional se sitúa entre los 8,5 y los 21,7 meses con una confianza del 95%. La mediana de tiempo hasta PE se estima en 6,7 meses, esto es, en el 50% de los pacientes aparece PE en los primeros 6,7 meses (Tabla 9).

Tabla 9: Tiempo medio RE-PE (meses) estimado según método de Kaplan-Meier

Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
15,1	3,4	8,5	21,7

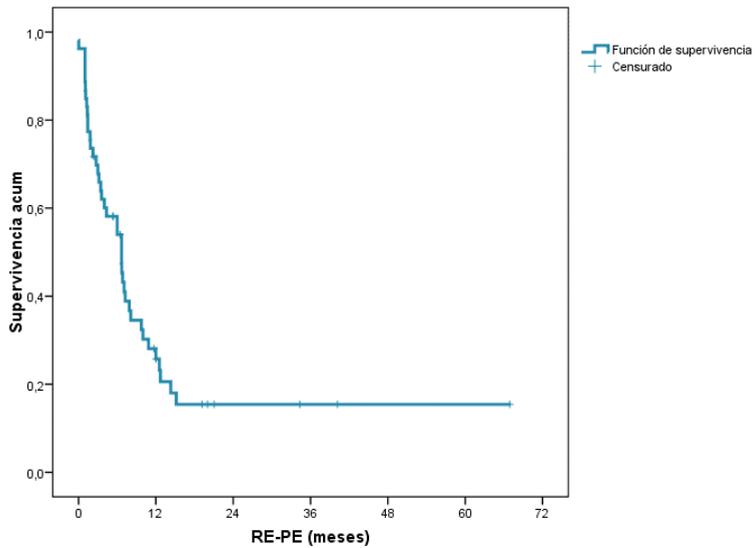


Figura 15: Representación gráfica de progresión de enfermedad. La función presenta una pendiente muy pronunciada durante el primer año tras el tratamiento, si bien desde los 9 meses modera ligeramente su caída. Aproximadamente a los 15 meses se alcanza la estabilización de la curva, interpretándose como un tiempo umbral a partir del cual el riesgo de PE se atenúa.

El método de Kaplan-Meier calcula la probabilidad de supervivencia en los intervalos de tiempo definidos por las sucesivas reparaciones de la enfermedad, de tal manera que puede sintetizarse:

Tabla 10: Tasas de pacientes sin PE con un tiempo máximo de seguimiento de 67 meses.

Período (meses)	Nº pacientes al inicio	Eventos PE	Tasa PE por período	Supervivencia acumulada
Hasta 3 m	53	17	32,1%	67,8%
3m – 6m*	35	7	20,0%	54,0%
6m – 9m	26	10	38,5%	32,4%
9m – 12m	15	3	20,0%	25,7%
12m – 15m	11	4	36,4%	15,4%
>15m	6	0	0,0%	15,4%

Es decir, la tasa hasta PE acumulada más allá de los 15 meses es del 15,4%.

Se contrasta a continuación si los distintos factores independientes generan curvas de supervivencia significativamente distintas para el tiempo entre la radioembolización y la progresión de enfermedad, utilizándose el test del logaritmo del rango.

Factores independientes:

Grupos de edad: ≤ 65 / > 65 años.

Grupos de causas: sin causa / sólo VHC / alcohol (sólo o +VHC) / Resto

VB: ≤ 800 / 800-1100 / > 1100

VT: ≤ 300 / 300-400 / > 400

VHT: ≤ 1500 / 1500-2000 / > 2000

A-AD: $\leq 2,5$ / 2,5-3 / > 3

DAB: ≤ 120 / > 120

DT (120): ≤ 120 / > 120

DT (150): ≤ 150 / > 150

DT (190): ≤ 190 / > 190

DNT: ≤ 35 / 35-70 / 70-105 / > 105

D Pulmones: ≤ 4 / 4-10 / > 10

R: ≤ 3 / 3-4,5 / $> 4,5$

TGI%: <=2 / 2-4 / >4

BR: <2 / 2-3 / >3

GOT: <=35 / >35

GPT: <=35 / >35

GGT: <=45 / >45

ALB: <2.8 / 2,8-3,5 / >3,5

INR: <1,7 / 1,7-2,3 / >2,3 ^a Con esta recodificación, no hay estratos posibles: todos los pacientes con INR<1,7

AFP: <=100 / >100

Tabla 11: Resultados del test Log-rank de homogeneidad de función de supervivencia para tiempo RE-PE según factores.

	p-valor
Edad	0,711
Causa	0,722
VB	0,018*
VT	0,202
VHT	0,187
A-AD	0,073
Dosis absorbida blanco	0,667
Dosis tumor (</>120)	0,011*
Dosis tumor (</>150)	0,002**
Dosis tumor (</>190)	0,968
Dosis no tumor	0,669
Dosis pulmones	0,083
R	0,327
TGI	0,779
CP	0,252
BCLC	0,848
Extensión	0,307
Tipo	0,707
Localización	0,091
Tamaño	0,920
TP	0,649
FAV	0,166
Analítica pre: BR	0,001**
Analítica pre: GOT	0,090
Analítica pre: GPT	0,570

Analítica pre: GGT	0,985
Analítica pre: ALB	0,487
Analítica pre: INR ^a	---
Analítica pre: AFP	0,010*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Existieron cuatro variables con significación estadística, la dosis absorbida por el tumor ($p=0,002$), el volumen blanco ($p=0,018$), las cifras de bilirrubina y de alfafetoproteína previas al tratamiento ($p=0,001$ y $p=0,010$, respectivamente) y cuyas curvas se expondrán posteriormente.

Existieron además una serie de variables, que, aun no siendo estadísticamente significativas, mostraron una clara tendencia a serlo ($p<0,1$), y que fueron la actividad administrada ($p=0,073$), la dosis absorbida pulmonar ($p=0,083$), la localización tumoral ($p=0,091$) y las cifras de GOT previas al tratamiento ($p=0,090$).

Otras variables, como BCLC y CP no han resultado significativas, sin embargo, también se presentan, a continuación, las curvas de supervivencia.

Edad

Tras el análisis de la edad de los pacientes en relación con el desarrollo del HCC, no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,711$).

Tabla 12: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de edad estimado según método de Kaplan-Meier.

EDAD	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤65	9,615	1,888	5,914	13,315	6,667	1,737	3,262	10,071
>65	19,630	6,706	6,486	32,774	6,700	,665	5,397	8,003
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Causa HCC

Tras el análisis de las causas de las diferentes hepatopatías en relación con el desarrollo del HCC, no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,722$).

Tabla 13: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos etiológicos estimado según método de Kaplan-Meier.

CAUSA RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
NC	9,611	1,878	5,930	13,292	8,100	4,001	,258	15,942
VHC	14,985	4,308	6,541	23,429	6,000	1,744	2,582	9,418
Alcohol	10,193	2,816	4,674	15,712	9,733	4,731	,462	19,005
Resto	8,413	2,706	3,109	13,718	7,867	3,871	,280	15,453
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Volumen blanco

En los casos donde el **volumen blanco** superó los 1.100 cm³, el tiempo hasta la reaparición de la enfermedad se acorta de manera notable, mientras para los intervalos de volúmenes menores no se aprecian diferencias. La comparación entre los 3 niveles arrojó significancia estadística (p=0,018).

Tabla 14: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de volumen blanco estimado según método de Kaplan-Meier.

VB RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
≤800	20,360	8,116	4,453	36,267	7,067	,322	6,436	7,697
800-1100	13,498	2,974	7,669	19,328	10,000	1,102	7,840	12,160
>1100	5,883	1,888	2,184	9,583	3,433	,634	2,192	4,675
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

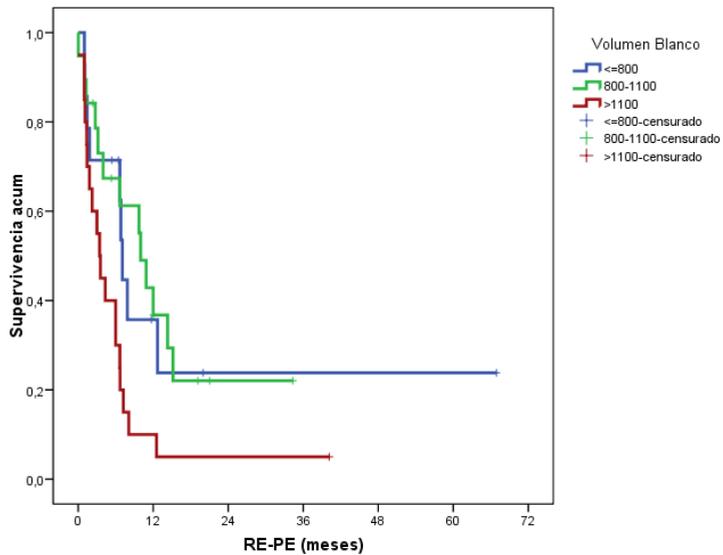


Figura 16: Representación gráfica de progresión de enfermedad según volumen blanco estimado según método de Kaplan-Meier.

Volumen tumoral

Tras el análisis del volumen tumoral tratado no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,202$).

Tabla 15: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de volumen tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.

VT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤300	21,411	6,120	9,415	33,407	7,233	,838	5,592	8,875
300-400	7,161	1,680	3,867	10,454	6,667	1,688	3,358	9,975
>400	6,171	1,483	3,264	9,077	3,433	,967	1,537	5,329
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Volumen hepático total

Tras el análisis del volumen hepático total no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,187$).

Tabla 16: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de volumen hepático total estimado según método de Kaplan-Meier.

VHT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤1500	20,227	6,405	7,673	32,782	7,233	,784	5,697	8,770
1500-2000	7,354	2,129	3,181	11,527	4,333	2,722	,000	9,669
>2000	8,656	3,644	1,514	15,798	3,567	,935	1,733	5,400
Global	14,202	3,357	7,622	20,783	6,667	1,307	4,105	9,228

Actividad administrada

Como podemos observar en la figura 17 cuando el valor de la **actividad administrada** supera 3,0 GBq, el tiempo hasta la PE disminuye rápidamente, y a pesar de no ser estadísticamente significativa muestra una fuerte tendencia ($p=0,073$).

Tabla 17: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.

AAD RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			≤2,5	11,209			2,692	5,933
2,5- 3,0	23,699	8,088	7,847	39,551	7,233	2,348	2,631	11,836
>3,0	6,782	2,222	2,427	11,137	3,567	1,118	1,375	5,758
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

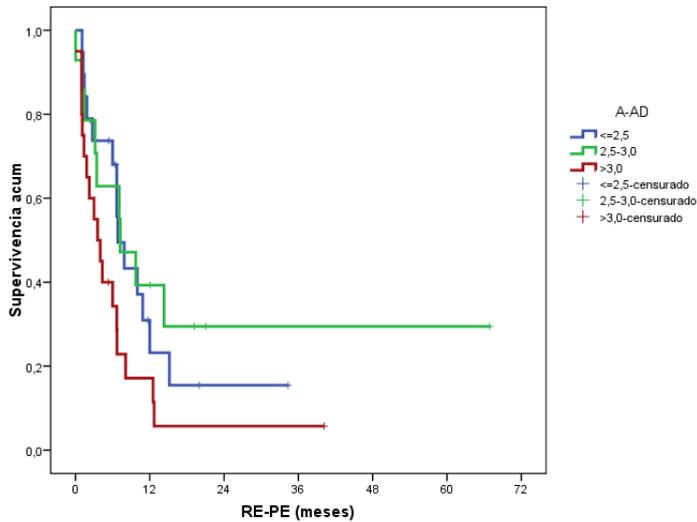


Figura 17: Representación gráfica de progresión de enfermedad según actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.

Dosis tumor

Para la **dosis absorbida por el tumor** se han evaluado las diferencias para varios puntos de corte (120 Gy, 150 Gy y 190 Gy). Para los dos primeros se encuentran diferencias significativas, no así para el umbral 190 Gy. Sin embargo, hay sólo n=3 pacientes con dosis inferior a 120 Gy y sólo n=4 con inferior a 150 Gy. Las cifras son muy ajustadas; pero es preferible elegir la solución </>150 Gy, como dosis umbral, por incluir algún paciente más y presentar una significatividad más clara (p=0,002):

Tabla 18: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de dosis absorbida por tumor estimado según método de Kaplan-Meier.

DT RE150	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			≤150	1,783			,557	,691
>150	16,402	3,635	9,277	23,526	6,700	,571	5,580	7,820
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Siendo evidente que una dosis inferior a 150 Gy acorta drásticamente el tiempo hasta la PE, como podemos observar en la Figura 18.

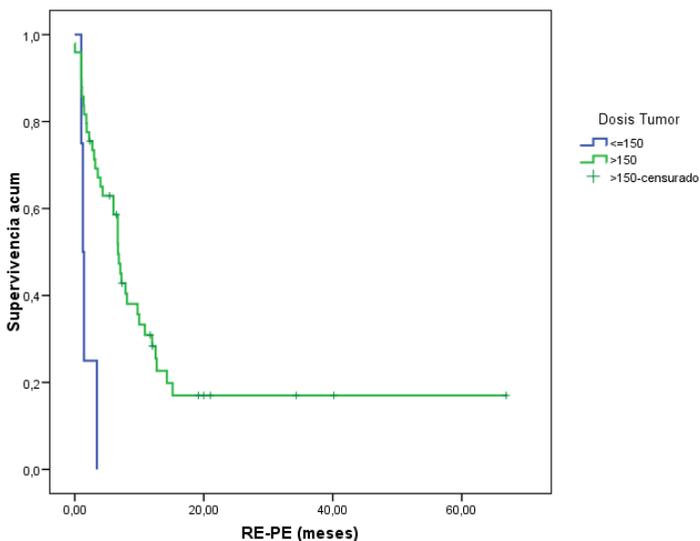


Figura 18: Representación gráfica de progresión de enfermedad según actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.

Dosis no tumoral

Tras el análisis de la dosis recibida por el tejido no tumoral no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,669$).

Tabla 19: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de dosis absorbida por parénquima hepático no tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.

DNT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			≤ 35	5,583			4,150	,000
35-70	20,379	5,450	9,697	31,060	6,700	1,180	4,387	9,013
70-105	8,369	2,409	3,648	13,090	6,000	3,970	,000	13,780
>105	6,424	1,827	2,842	10,006	6,000	4,277	,000	14,383
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Dosis pulmonar

Tal como queda recogido en la Figura 19, se apreció que **dosis** mayores absorbidas a nivel **pulmonar** se asocian a tiempos más cortos hasta tiempo de progresión ($p=0,083$).

Tabla 20: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de dosis absorbida por pulmones estimado según método de Kaplan-Meier.

DPU RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤4	14,061	3,230	7,731	20,391	8,100	2,539	3,124	13,076
4-10	15,860	6,208	3,693	28,027	7,233	3,936	,000	14,947
>10	7,490	2,533	2,525	12,454	3,567	,634	2,325	4,808
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

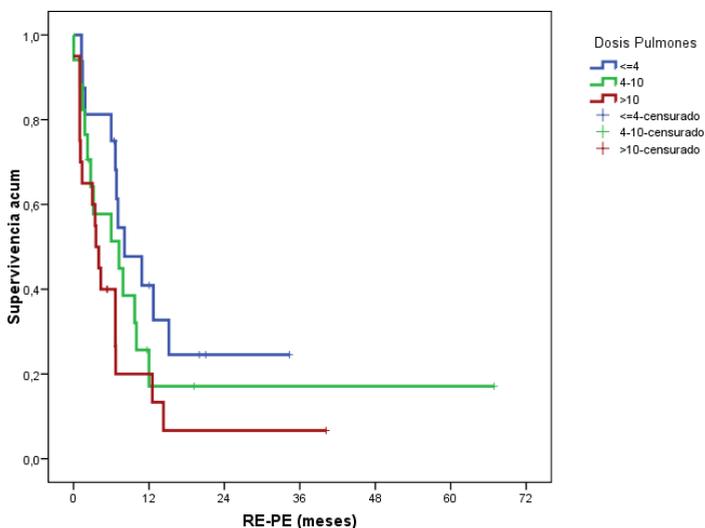


Figura 19: Representación gráfica de progresión de enfermedad según dosis pulmonar estimado según método de Kaplan-Meier.

Razón tumor / no tumor

Tras el análisis de la relación tumor/no tumor (T/NT) no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,327$).

Tabla 21: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de razón tumor / no tumor estimado según método de Kaplan-Meier.

RRE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			≤3	10,882			3,505	4,013
3-4,5	8,297	1,383	5,585	11,008	7,067	1,308	4,503	9,631
>4,5	21,077	6,884	7,585	34,569	7,867	1,930	4,085	11,649
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Tracto gastrointestinal

Tras el análisis del porcentaje de la actividad recibida por el tracto gastrointestinal no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,779$).

Tabla 22: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos del porcentaje de actividad administrado a tracto gastrointestinal estimado según método de Kaplan-Meier.

TGI RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			≤2	7,061			1,293	4,526
2-4	20,920	6,863	7,469	34,370	6,667	2,146	2,461	10,873
>4	12,479	3,448	5,721	19,238	7,233	1,433	4,424	10,043
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Child -Pugh

Tras el análisis de la clasificación de Child-Pugh se objetivó una tendencia más marcada ($p=0,252$). Los pacientes con CP B mostraban una pendiente de curva más pronunciada, que traduce un menor tiempo hasta la progresión (Figura 20).

Tabla 23: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de Child-Pugh según método de Kaplan-Meier.

CP	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			A	16,423			3,787	9,000
B	5,163	1,404	2,411	7,914	3,167	3,229	,000	9,496
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Funciones de supervivencia

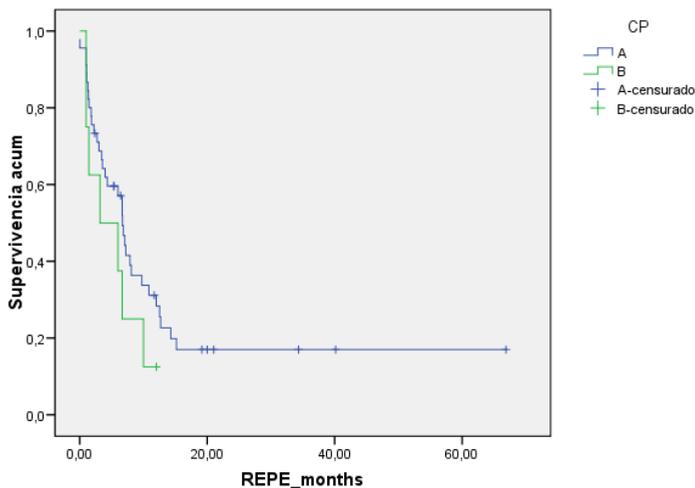


Figura 20: Representación gráfica de progresión de enfermedad según Child- Pugh estimado según método de Kaplan-Meier.

BCLC

Tras el análisis del estadiaje de los pacientes según el BCLC (BCLC B y BCLC C) no se encontraron diferencias significativas ($p=0,848$) sobre su influencia hasta la progresión.

Tabla 24: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de BCLC según método de Kaplan-Meier.

BCLC	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
B	9,869	1,975	5,999	13,739	6,667	1,531	3,666	9,667
C	17,922	5,722	6,706	29,138	6,667	2,860	1,060	12,273
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Funciones de supervivencia

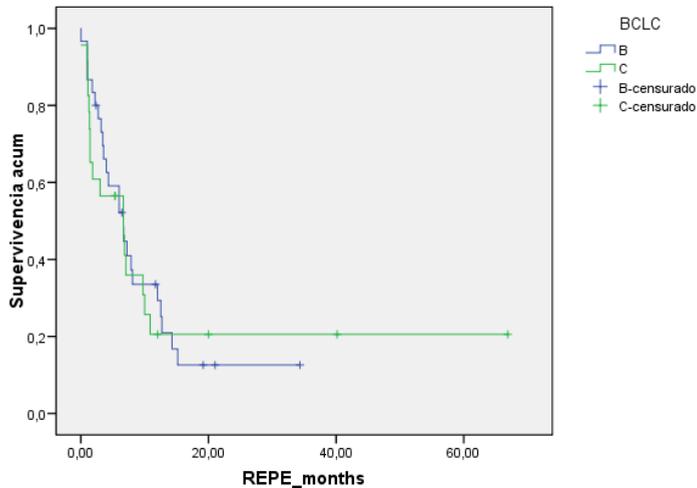


Figura 21: Representación gráfica de progresión de enfermedad según BCLC estimado según método de Kaplan-Meier.

Extensión tumoral

Tras el análisis de la extensión tumoral no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,307$).

Tabla 25: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de la extensión tumoral según método de Kaplan-Meier.

EXT	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			<50%	17,362			3,943	9,633
>50%	5,695	2,008	1,760	9,631	2,733	1,702	,000	6,069
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Tipo tumoral

Tras el análisis del tipo tumoral no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,707$).

Tabla 26: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos del tipo tumoral según método de Kaplan-Meier.

TIPO	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Unifocal	17,967	7,102	4,047	31,886	6,667	2,442	1,881	11,453
Multifocal	13,722	3,582	6,702	20,743	6,667	2,112	2,527	10,806
Infiltrativo	7,888	2,642	2,710	13,065	6,667	3,818	,000	14,151
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Localización tumoral

Tras el análisis de la **localización tumoral** hubo una alta tendencia a la significación mostrando un menor tiempo hasta la progresión de la enfermedad en casos con afectación bilobar ($p=0,091$).

Tabla 27: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de la localización tumoral según método de Kaplan-Meier.

LOC	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Lobar	21,632	5,350	11,145	32,118	6,833	1,161	4,557	9,109
Bilobar	6,143	1,187	3,816	8,469	3,567	1,717	,202	6,931
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

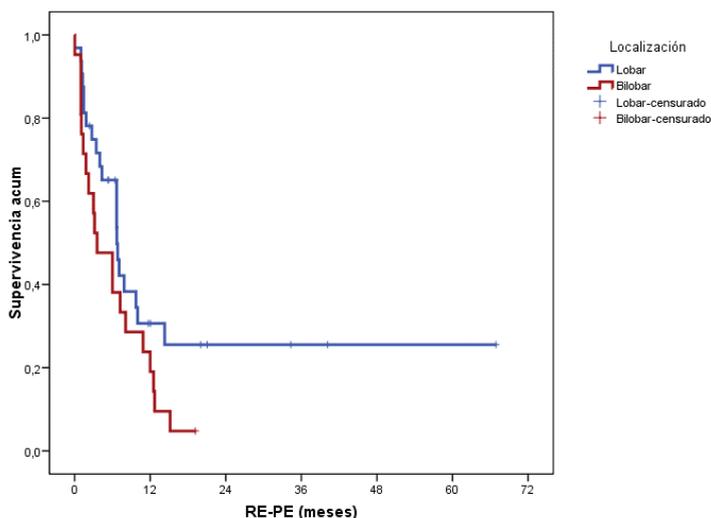


Figura 22: Representación gráfica de progresión de enfermedad según localización tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.

Tamaño tumoral

Tras el análisis del tamaño tumoral no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,920$).

Tabla 28: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos de tamaño tumoral (cm) según método de Kaplan-Meier.

SIZE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			3-5	10,839			3,519	3,942
5-8	15,479	5,196	5,296	25,662	6,833	2,225	2,473	11,194
>8	9,712	3,288	3,268	16,157	6,667	2,273	2,211	11,122
Global	15,102	3,373	8,492	21,712	6,667	1,233	4,249	9,084

Trombosis portal

Tras el análisis de la existencia de trombosis portal no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,649$).

Tabla 29: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según la existencia o no de trombosis portal según método de Kaplan-Meier.

TP	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	10,182	2,053	6,159	14,206	6,700	1,696	3,376	10,024
Sí	15,542	5,444	4,871	26,213	6,667	2,727	1,322	12,011
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Fístulas arterio-venosas

Tras el análisis de la existencia de fístulas arterio-venosas no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,166$).

Tabla 30: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según la presencia de fistulas arterio-venosas según método de Kaplan-Meier.

FAV	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			No	16,794			3,874	9,201
Si	5,358	1,304	2,802	7,913	3,000	2,764	,000	8,418
Global	15,289	3,401	8,624	21,955	6,667	1,212	4,290	9,043

Bilirrubina pre-tratamiento

Tras el análisis de las cifras de **bilirrubina** previas al tratamiento se encontraron diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,001$), tal y como podemos observar en la Figura 23.

Tabla 31: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de bilirrubina pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

BR RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			<2	16,145			3,816	8,666
2-3	1,342	,188	,973	1,711	1,100	,217	,675	1,525
Global	14,911	3,547	7,959	21,864	6,667	,530	5,628	7,705

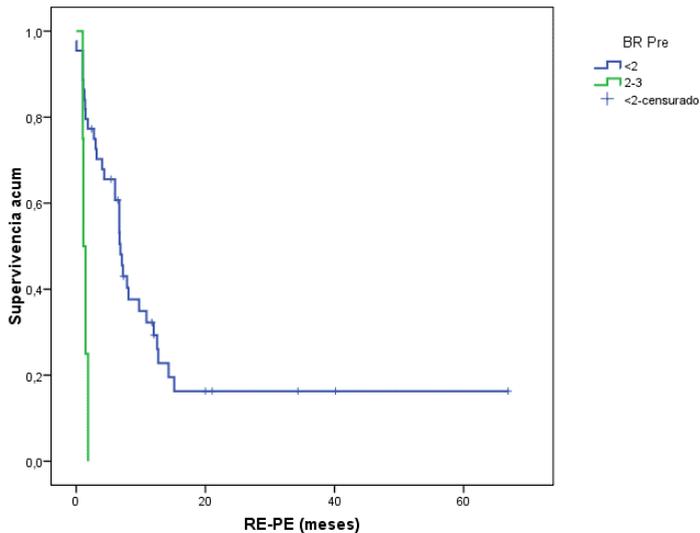


Figura 23: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de bilirrubina pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

Sólo se trataron a 4 pacientes con cifras de bilirrubina > 2 mg/dl (considerada como contraindicación relativa) Estos pacientes presentaron un menor tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

GOT pre-tratamiento

Tras el análisis de las cifras de **GOT** existió una fuerte tendencia a la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,090$) sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad, y por ende considerarse como factor de mal pronóstico.

Tabla 32: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de GOT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

GOT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤35	14,600	3,749	7,253	21,948	8,100	3,514	1,213	14,987
>35	12,497	3,625	5,392	19,601	6,000	1,621	2,823	9,177
Global	14,275	3,339	7,731	20,818	6,667	1,186	4,342	8,991

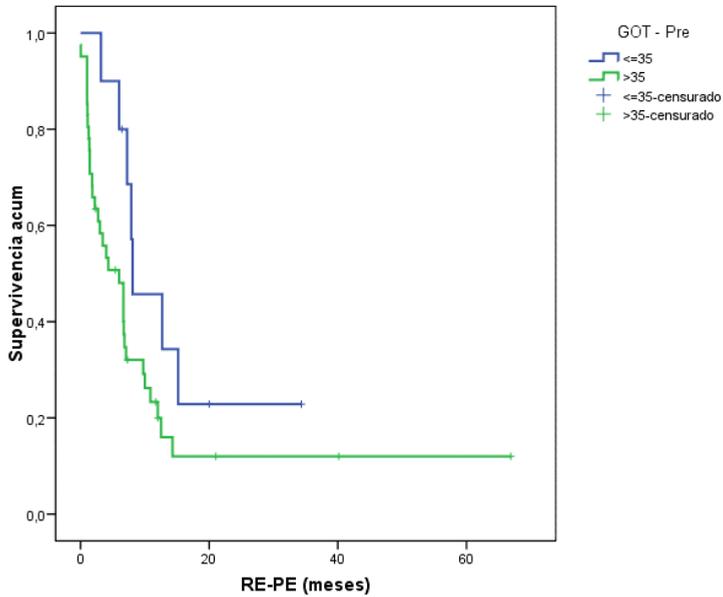


Figura 24: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de GOT pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

GPT pre-tratamiento

Tras el análisis de las cifras de GPT previas al tratamiento no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,570$).

Tabla 33: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de GPT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

GPT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			<=35	10,232			2,562	5,210
>35	13,724	4,154	5,582	21,866	6,000	1,454	3,150	8,850
Global	14,060	3,279	7,633	20,487	6,667	1,325	4,071	9,263

GGT pre-tratamiento

Tras el análisis de las cifras de GGT previas al tratamiento no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,985$).

Tabla 34: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de GGT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

GGT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<=45	7,787	2,871	2,160	13,413	6,667	2,921	,941	12,392
>45	14,963	3,875	7,368	22,557	6,667	,890	4,921	8,412
Global	15,425	3,694	8,183	22,666	6,667	,517	5,653	7,680

Albúmina pre-tratamiento

Tras el análisis de las cifras de albúmina previas al tratamiento no se demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad ($p=0,487$).

Tabla 35: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de albúmina pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

ALB RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<2,8	6,517	3,901	,000	14,162	1,000	.	.	.
2,8-3,5	7,539	2,316	3,001	12,078	6,000	2,777	,558	11,442
>3,5	17,561	5,573	6,637	28,485	6,833	,427	5,997	7,670
Global	14,143	3,663	6,964	21,323	6,667	1,374	3,973	9,360

INR pre-tratamiento

En cuanto al INR no ha habido estratificación posible, ya que todos los pacientes presentaban valores de INR normal (< 1,7). No ha habido pacientes en los estratos de valor 1,7-2,3 y >2,3.

AFP pre-tratamiento

Tras el análisis de las cifras de **AFP** previas al tratamiento se encontraron diferencias estadísticamente significativas sobre su influencia hasta la progresión de enfermedad. ($p=0,010$). Así un valor AFP basal inferior a 100 ng/mL se asocia con una evolución más favorable (Figura 25).

Tabla 36: Tiempo medio y mediano (meses) hasta progresión de enfermedad por subgrupos según las cifras de AFP pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

AFP RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤100	23,672	6,621	10,695	36,650	8,100	3,897	,461	15,739
>100	5,691	1,063	3,608	7,775	6,000	2,324	1,446	10,554
Global	15,144	3,666	7,958	22,331	6,667	1,286	4,146	9,187

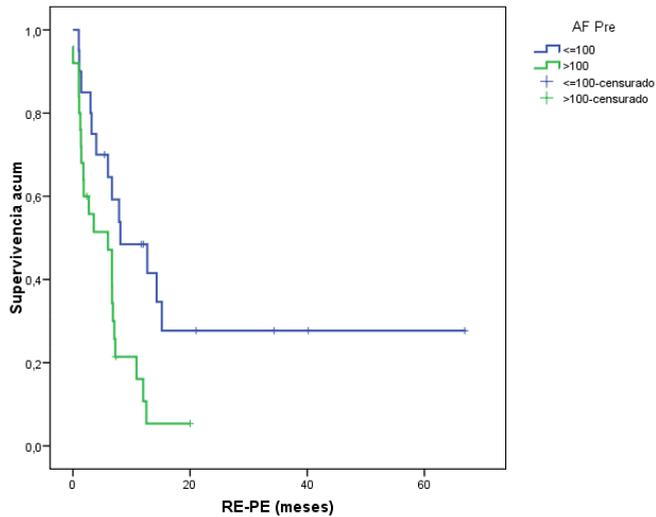


Figura 25: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de AFP pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

5.2 Modelo de regresión de Cox

Mediante la regresión de Cox se pretende valorar el efecto simultáneo de las variables pronóstico identificadas como relevantes con la metodología de Kaplan-Meier: volumen blanco, actividad administrada, dosis absorbida a nivel tumoral, dosis absorbida en pulmón, localización tumoral, así como bilirrubina, GOT y AFP pre-tratamiento.

Inicialmente se ha estimado un modelo completo, con introducción forzosa de los 8 factores (con la recodificación utilizada en los Kaplan-Meier previos):

Tabla 37: Riesgo instantáneo de progresión desde RE según factores independientes: regresión de Cox y estimación de HR (Hazard Ratio) ajustado.

	B	E.T.	Wald	gl	p-valor	HR	I.C. 95,0% para HR	
							Inferior	Superior
Localización	0,715	0,444	2,584	1	0,108	2,043	0,855	4,883
VB			0,411	2	0,814			
VB (800-1100)	-0,340	0,532	0,409	1	0,522	0,712	0,251	2,018
VB (>1100)	-0,174	0,619	0,079	1	0,778	0,840	0,250	2,824
A-AD			0,936	2	0,626			
A-AD (2,5-3)	-0,456	0,597	0,584	1	0,445	0,634	0,197	2,041
A-AD (>3)	0,255	0,705	0,131	1	0,718	1,290	0,324	5,135
DT (>150)	-1,994	0,880	5,129	1	0,024*	0,136	0,024	0,765
DP			0,848	2	0,654			
DP (4-10)	0,484	0,541	0,800	1	0,371	1,622	0,562	4,680
DP (>10)	0,379	0,709	0,286	1	0,593	1,461	0,364	5,862
Analítica pre: BR (2-3)	1,463	0,706	4,288	1	0,038*	4,317	1,081	17,233
Analítica pre: AFP (>100)	0,837	0,417	4,016	1	0,045*	2,309	1,019	5,232
Analítica pre: GOT (>35)	0,423	0,585	0,522	1	0,470	1,526	0,485	4,805

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

La dosis tumoral (</>150 Gy), el nivel de bilirrubina pre-RETA (</>2) y el nivel de AFP pre-RETA (</>100) se configuran como las variables más importantes a la hora de explicar la tasa instantánea de recidiva.

- Un paciente con dosis tumoral >150 Gy multiplica el riesgo por 0,14 (reduce el riesgo de PE un 86%) respecto a otro de referencia con dosis <150 Gy. El resultado también ha sido significativo (p=0,024).

- Una BR pre-RETA superior a 2 mg/dL implica multiplicar el riesgo por 4,3 respecto a una BR inferior a ese nivel ($p=0,038$).
- Por otra parte, una AFP pre-RETA superior a 100 ng/mL implica multiplicar el riesgo de progresión de enfermedad por 2,3 respecto a una AFP inferior a ese nivel ($p=0,045$).
- Entre el resto de las variables incluidas, ninguna es estadísticamente significativa, si bien, la localización sugiere una débil tendencia ($p=0,1$).

Se reestima el modelo permitiendo la entrada/salida automática de variables según nivel de significación:

Tabla 38: Riesgo instantáneo de progresión desde RE según factores independientes: regresión de Cox y estimación de HR (Hazard Ratio). Modelo con inclusión de variables hacia adelante.

	B	E.T.	Wald	gl	p-valor	HR	I.C. 95,0% para HR	
							Inferior	Superior
Localización	0,735	0,369	3,966	1	0,046*	2,085	1,012	4,295
DT (>150)	-1,777	0,773	5,280	1	0,022*	0,169	0,037	0,770
Analítica pre: BR (2-3)	1,580	0,674	5,497	1	0,019*	4,857	1,296	18,201
Analítica pre: AFP (>100)	0,953	0,384	6,151	1	0,013*	2,593	1,221	5,505

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Las estimaciones de los coeficientes cambian poco respecto a la versión previa, lo que asegura que no hay necesidad de incorporar más variables de ajuste.

- Una localización bilobar tiene estimado un HR=2,09 (Hazard Ratio), es decir, el riesgo de progresión de enfermedad en un tiempo dado es 2 veces superior frente a un paciente con HCC de localización lobar. El resultado es estadísticamente significativo ($p=0,046$).
- Un paciente con dosis tumoral >150 Gy multiplica el riesgo por 0,17, (reduce un 83% el riesgo de progresión de la enfermedad) respecto a otro de referencia con dosis <150 Gy, siendo el resultado significativo ($p=0,022$).
- Una BR pre-RETA superior a 2 mg/dL implica multiplicar el riesgo de progresión de enfermedad por 4,8 respecto a una BR inferior a ese nivel ($p=0,019$).
- Por otra parte, una AFP pre-RETA superior a 100 ng/mL implica multiplicar el riesgo de progresión de enfermedad por 2,6 respecto a una AFP inferior a ese nivel ($p=0,013$).

Se procede a la validación del modelo y se comprueba que el supuesto fundamental de proporcionalidad de los Hazard se cumple tanto para la localización ($p=0,318$), como para la BR ($p=0,334$), la AFP ($p=0,693$) y la DT150 ($p=0,399$), lo que implica que el impacto del factor sobre las tasas de progresión tiene que mantenerse prácticamente constante con el tiempo.

6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

De los 41 pacientes en los que se observó progresión de enfermedad, 35 finalmente fallecieron. Por otra parte, de los 12 pacientes donde no hubo progresión, 6 fallecieron por causas referentes a la enfermedad y otros 2 por causas ajenas a ella.

Tabla 39: Relación entre progresión de enfermedad y *exitus*.

		Progresión Enfermedad					
		Total		No		Sí	
		N	%	N	%	N	%
EXITUS	Total	53	100,0%	12	100,0%	41	100,0%
	No	10	18,9%	4	33,3%	6	14,6%
	Sí	41	77,4%	6	50,0%	35	85,4%
	Sí, otra causa	2	3,8%	2	16,7%	0	,0%

La tasa global de supervivencia al cierre del estudio se cifró en 18,9% (10 pacientes).

6.1 Método Kaplan-Meier

La tabla y figura siguiente muestran los datos estadísticos básicos de la función de supervivencia estimada mediante estimadores de Kaplan-Meier:

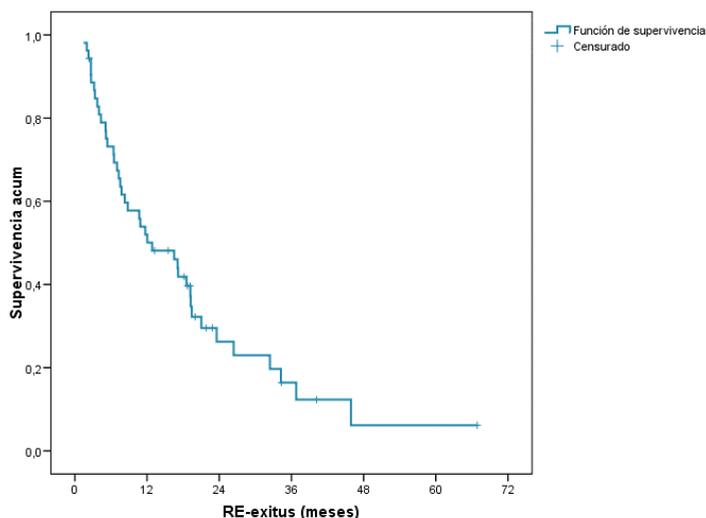


Figura 26: Representación gráfica de supervivencia global según estimación de Kaplan-Meier.

Tabla 40: Tiempo medio RE-RIP (meses) estimado según método de Kaplan-Meier.

Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
		18,9	2,7

El tiempo medio de supervivencia fue de 18,9 meses, con un valor poblacional comprendido entre los 5,6 y los 20,1 meses (confianza del 95%).

La mediana de supervivencia fue de 12,8 meses (con un 50% de los pacientes fallecidos en ese punto).

Como podemos observar en la Figura 26, la función presenta una pendiente muy pronunciada durante el primer año tras el inicio de la RETA. A partir de ahí, el impacto de la mortalidad se atenúa y es a partir de los 24 meses cuando se observa otro punto de inflexión para la pendiente.

El método de Kaplan-Meier calcula la probabilidad de supervivencia en los intervalos de tiempo definidos por las sucesivas muertes por la enfermedad, de tal manera que puede sintetizarse:

Tabla 41: Tasas de supervivencia con un tiempo máximo de seguimiento de 67 meses.

Período (meses)	Nº pacientes al inicio	Eventos exitus	Tasa <i>exitus</i> por período	Supervivencia acumulada
Hasta 3 meses	53	7	13,2%	86,8%
3m – 6m*	45	8	17,8%	71,2%
6m – 9m	37	8	21,6%	55,8%
9m – 12m	29	3	10,3%	50,1%
12m – 15m	26	1	3,8%	48,1%
15m – 18m	23	3	13,0%	41,9%
18m – 21m	19	5	26,3%	29,5%
21m – 24m	11	2	18,2%	23,0%
>24m	7	4	57,1%	6,2%

Es decir, la tasa de supervivencia acumulada superados los 24 meses es del 6,2%.

Se contrasta a continuación si los distintos factores independientes generan curvas de supervivencia significativamente distintas para el tiempo transcurrido entre el

tratamiento y el fallecimiento de los pacientes, utilizándose el test del logaritmo del rango:

Tabla 42: Resultados del test Log-rank de homogeneidad de función de supervivencia para tiempo RE-*exitus* según factores.

	p-valor
Edad	0,613
Causa	0,634
VB	0,893
VT	0,210
VHT	0,364
A-AD	0,762
Dosis absorbida blanco	0,765
Dosis tumor (</>120)	0,022*
Dosis tumor (</>150)	0,001**
Dosis tumor (</>190)	0,791
Dosis no tumor	0,892
Dosis pulmones	0,524
R	0,497
TGI	0,221
CP	0,003**
BCLC	0,493
Extensión	0,816
Tipo	0,747
Localización	0,707
Tamaño	0,868
TP	0,503
FAV	0,059
Analítica pre: BR	<0,001***
Analítica pre: GOT	0,022*
Analítica pre: GPT	0,217
Analítica pre: GGT	0,938
Analítica pre: ALB	0,198
Analítica pre: INR	--- ^a
Analítica pre: AFP	0,149

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Grupos de edad: <=65 / >65 años.

Grupos de causas: sin causa / sólo VHC / alcohol (sólo o +VHC) / Resto

VB: ≤ 800 / 800-1100 / > 1100
 VT: ≤ 300 / 300-400 / > 400
 VHT: ≤ 1500 / 1500-2000 / > 2000
 A-AD: $\leq 2,5$ / 2,5-3 / > 3
 DAB: ≤ 120 / > 120
 DT (120): ≤ 120 / > 120
 DT (150): ≤ 150 / > 150
 DT (190): ≤ 190 / > 190
 DNT: ≤ 35 / 35-70 / 70-105 / > 105
 D Pulmones: ≤ 4 / 4-10 / > 10
 R: ≤ 3 / 3-4,5 / $> 4,5$
 TGI%: ≤ 2 / 2-4 / > 4
 BR: < 2 / 2-3 / > 3
 GOT: ≤ 35 / > 35
 GPT: ≤ 35 / > 35
 GGT: ≤ 45 / > 45
 ALB: $< 2,8$ / 2,8-3,5 / $> 3,5$
 INR: $< 1,7$ / 1,7-2,3 / $> 2,3$ ^a Con esta recodificación, no hay estratos posibles: todos los pacientes con INR $< 1,7$
 AFP: ≤ 100 / > 100

Tras el correspondiente análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuatro del total de variables estudiadas. Estas variables fueron la dosis tumoral ($</> 150$ Gy) ($p=0,001$), la clasificación Child-Pugh ($p=0,003$), el valor de la bilirrubina y de la enzima GOT previos al tratamiento ($p<0,001$ y $p=0,022$ respectivamente). La presencia de fístulas arterio-venosas presentó una clara tendencia a la significación estadística ($p=0,059$).

La combinación de CP y BCLC también ha resultado significativa ($p=0,015$); pero dado el escaso número de pacientes con grados CP=B/BCLC=B ($n=3$) y CP=B/BCLC=C ($n=5$), no se considera apropiado trabajar con esta clasificación.

Tras realizar el análisis en relación con la progresión de la enfermedad, vemos que mientras que hay variables que influyen exclusivamente en esta progresión, no son tan determinantes en cuanto a cifras de supervivencia, a la vez que otros sugieren lo contrario.

Edad

Tras el análisis de la variable edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,613$).

Tabla 43: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de edad estimado según método de Kaplan-Meier.

GRUPO EDAD	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
< 65	18,553	2,498	13,656	23,450	17,067	3,913	9,397	24,736
>65	20,182	5,832	8,751	31,613	10,867	4,066	2,898	18,835
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Causa hepatopatía previa al diagnóstico de HCC

Tras el análisis de la variable causa de hepatopatía previa al diagnóstico de HCC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,634$).

Tabla 44: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos etiológicos estimado según método de Kaplan-Meier.

CAUSA RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
NC	26,911	6,088	14,979	38,843	23,567	7,961	7,963	39,170
VHC	18,540	4,184	10,339	26,741	10,867	2,630	5,712	16,021
Alcohol	16,376	3,500	9,517	23,235	19,267	14,898	,000	48,467
Resto	18,000	7,041	4,199	31,801	11,700	4,309	3,255	20,145
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Volumen blanco

Tras el análisis de la variable volumen blanco, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,893$), a pesar de observarse más del doble de supervivencia en algunos estratos del volumen blanco respecto a otros.

Tabla 45: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de volumen blanco estimado según método de Kaplan-Meier.

VBRE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤800	20,664	7,213	6,527	34,801	8,800	3,898	1,161	16,439
800-1100	19,667	4,060	11,709	27,626	17,067	4,945	7,375	26,758
>1100	16,101	2,789	10,635	21,567	10,867	2,385	6,192	15,542
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Volumen tumoral

Tras el análisis de la variable volumen tumoral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,210$).

Tabla 46: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de volumen tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.

VTRE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤300	26,165	6,021	14,364	37,966	17,167	6,164	5,086	29,247
300-400	19,175	3,668	11,986	26,364	18,567	6,294	6,231	30,903
>400	12,851	2,272	8,398	17,303	10,867	3,434	4,136	17,597
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Volumen hepático total

Tras el análisis de la variable volumen hepático total, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,364$).

Tabla 47: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de volumen hepático total estimado según método de Kaplan-Meier.

VHT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤ 1500	23,647	5,436	12,992	34,301	17,167	6,420	4,583	29,750
1500- 2000	13,036	2,208	8,708	17,364	10,867	3,076	4,838	16,895
>2000	15,656	3,642	8,517	22,795	7,300	1,684	4,000	10,600
Global	18,098	2,657	12,890	23,306	12,033	4,458	3,297	20,770

Actividad administrada

Tras el análisis de la variable actividad administrada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,762$).

Tabla 48: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.

AAD RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤2,5	19,639	4,278	11,254	28,024	10,700	3,023	4,775	16,625
2,5-3,0	23,346	6,949	9,725	36,966	19,200	6,594	6,275	32,125
>3,0	16,061	2,648	10,870	21,251	12,833	9,168	,000	30,802
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Dosis absorbida tumor

Tras el análisis de la variable ***dosis absorbida por el tumor***, se han evaluado las diferencias para diferentes puntos de corte (120 Gy, 150 Gy y 190 Gy). Para los dos primeros se encuentran diferencias significativas ($p=0,022$; $p<0,001$), no así para el umbral 190 Gy ($p=0,791$), al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia. Sin embargo, como hemos visto anteriormente, hay sólo $n=3$ pacientes con dosis inferior a 120 Gy y sólo $n=4$ con dosis inferior a 150 Gy. Las cifras son muy ajustadas; pero es preferible elegir la solución **</>150 Gy** por incluir algún paciente más y presentar una significatividad más clara ($p=0,001$):

Tabla 49: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de dosis absorbida por tumor estimado según método de Kaplan-Meier.

DT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤150	4,850	2,161	,614	9,086	2,000	1,833	,000	5,593
>150	20,098	2,902	14,409	25,786	16,500	3,726	9,197	23,803
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

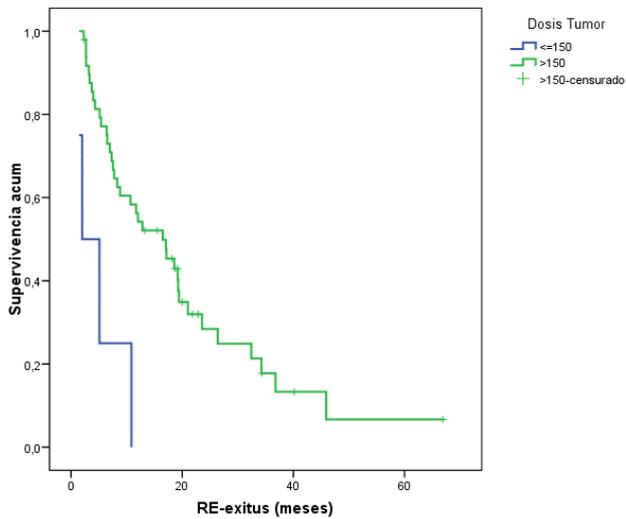


Figura 27: Representación gráfica de *exitus* según actividad administrada estimado según método de Kaplan-Meier.

Es evidente que una dosis inferior a 150 Gy acorta significativamente el tiempo hasta el *exitus*, tal y como podemos observar en la Figura 27.

Dosis no tumor

Tras el análisis de la variable dosis en el tejido no tumoral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,892$).

Tabla 50: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de dosis absorbida por parénquima hepático no tumoral estimado según método de Kaplan-Meier.

DNT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤35	11,633	7,212	,000	25,770	1,433	.	.	.
35-70	21,166	4,632	12,088	30,244	12,033	3,491	5,192	18,875
70-105	18,174	3,909	10,512	25,836	16,500	4,915	6,867	26,133
>105	13,021	3,201	6,748	19,295	10,700	4,452	1,975	19,425
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Dosis pulmonar

Tras el análisis de la variable dosis absorbidas a nivel pulmonar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,524$).

Tabla 51: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de dosis absorbida por pulmones estimado según método de Kaplan-Meier.

DPU RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤4	20,373	3,842	12,842	27,904	19,200	2,045	15,191	23,209
4-10	28,113	7,508	13,397	42,828	11,700	5,143	1,619	21,781
>10	14,731	2,631	9,574	19,888	8,800	2,870	3,176	14,424
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Razón tumor / no tumor

Tras el análisis de la variable razón tumor/no tumor, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,497$), aunque se sugiere que valores de razón > 3 ampliaba la mediana del tiempo de supervivencia.

Tabla 52: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de razón tumor / no tumor estimado según método de Kaplan-Meier.

RRE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤3	13,688	3,067	7,677	19,698	8,800	2,805	3,302	14,298
3-4,5	19,035	3,588	12,003	26,068	17,167	7,670	2,134	32,200
>4,5	22,585	5,787	11,242	33,928	17,067	5,723	5,849	28,284
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Tracto gastrointestinal

Tras el análisis de la variable tracto gastrointestinal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,221$).

Tabla 53: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos del porcentaje de actividad administrado a tracto gastrointestinal estimado según método de Kaplan-Meier.

TGI RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			≤ 2	13,819			2,757	8,414
2-4	23,250	6,160	11,177	35,323	12,833	4,767	3,491	22,176
>4	21,616	3,801	14,166	29,067	26,400	13,248	,435	52,365
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Child -Pugh

Tras el análisis de la variable clasificación **Child-Pugh**, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,003$).

Tabla 54: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de Child-Pugh según método de Kaplan-Meier.

CP	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
A	21,019	3,130	14,885	27,153	17,167	4,458	8,428	25,905
B	7,592	1,942	3,785	11,398	5,100	3,866	,000	12,676
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

La diferencia fue notoria entre pacientes con Child-Pugh tipo A con respecto a pacientes Child-Pugh tipo B, como se puede observar en la Figura 28.

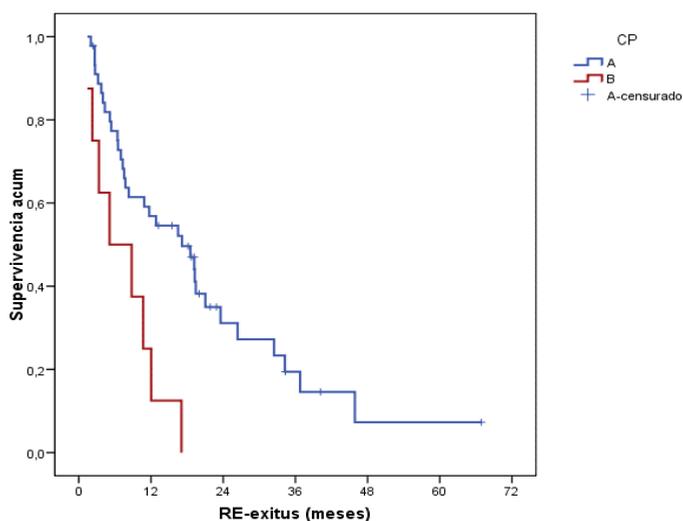


Figura 28: Representación gráfica de *exitus* según Child-Pugh estimado según método de Kaplan-Meier.

No existen casos censurados en el grupo CP B, es decir, todos los pacientes con esa clasificación fallecen durante el periodo de observación, mientras que el 73,3 % de pacientes con

CP tipo A fallecen. La correspondiente tabla descriptiva aporta información más precisa sobre esta cuestión:

Tabla 55: Estadio Child-Pugh y estadios del BCLC según progresión de enfermedad y *exitus*.

		Progresión Enfermedad						EXITUS					
		Total		No		Sí		Total		No		Sí	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
CP	Total	53	100,0%	12	22,6%	41	77,4%	53	100,0%	12	22,6%	41	77,4%
	A	45	100,0%	11	24,4%	34	75,6%	45	100,0%	12	26,7%	33	73,3%
	B	8	100,0%	1	12,5%	7	87,5%	8	100,0%	0	,0%	8	100,0%
BCLC	Total	53	100,0%	12	22,6%	41	77,4%	53	100,0%	12	22,6%	41	77,4%
	B	30	100,0%	6	20,0%	24	80,0%	30	100,0%	7	23,3%	23	76,7%
	C	23	100,0%	6	26,1%	17	73,9%	23	100,0%	5	21,7%	18	78,3%

BCLC

Tras el análisis de la variable estadificación según BCLC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,493$), a pesar de observarse una clara disminución del tiempo mediano de supervivencia en pacientes con estadio tumoral BCLC C respecto a los pacientes con BCLC B.

Tabla 56: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de BCLC según método de Kaplan-Meier.

BCLC	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
B	19,115	2,748	13,730	24,500	18,567	5,698	7,398	29,735
C	20,650	5,103	10,648	30,652	8,800	3,780	1,392	16,208
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Extensión tumoral

Tras el análisis de la variable extensión tumoral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,816$).

Tabla 57: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de la extensión tumoral según método de Kaplan-Meier.

EXT	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<50%	20,032	3,370	13,427	26,637	12,033	3,806	4,574	19,493
>50%	17,681	5,343	7,208	28,154	19,267	18,461	,000	55,451
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Tipo tumoral

Tras el análisis de la variable tipo tumoral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,747$).

Tabla 58: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos del tipo tumoral según método de Kaplan-Meier.

TIPO	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Unifocal	14,471	4,221	6,199	22,744	8,800	1,353	6,148	11,452
Multifocal	19,783	3,165	13,581	25,986	17,067	4,593	8,063	26,070
Infiltrativo	11,321	2,522	6,377	16,265	7,300	4,125	,000	15,385
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Localización tumoral

Tras el análisis de la variable localización tumoral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,707$).

Tabla 59: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de la localización tumoral según método de Kaplan-Meier.

LOC	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Lobar	21,738	4,237	13,432	30,043	12,033	4,276	3,652	20,415
Bilobar	16,924	3,369	10,321	23,528	17,167	7,749	1,978	32,355
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Tamaño tumoral

Tras el análisis de la variable tamaño tumoral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,868$).

Tabla 60: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos de tamaño tumoral (cm) según método de Kaplan-Meier.

SIZE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
3-5 cm	19,810	5,142	9,731	29,889	10,700	6,514	,000	23,467
5-8 cm	20,279	4,966	10,546	30,012	18,567	3,844	11,033	26,100
>8 cm	16,404	3,000	10,523	22,284	11,700	2,708	6,391	17,009
Global	19,203	2,783	13,749	24,658	12,833	3,677	5,626	20,041

Trombosis portal

Tras el análisis de la variable existencia de trombosis portal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,503$).

Tabla 61: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según la existencia o no de trombosis portal según método de Kaplan-Meier.

TP	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	19,047	2,645	13,863	24,231	16,500	4,311	8,050	24,950
Sí	20,811	5,341	10,343	31,279	7,533	1,055	5,465	9,602
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

Fístulas arterio venosas

Tras el análisis de la variable existencia de **fístulas arterio-venosas**, se encontró una clara tendencia a la significación estadística ($p=0,059$), considerando su presencia un factor de riesgo más.

Tabla 62: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según la presencia de fístulas arterio-venosas según método de Kaplan-Meier.

FAV	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	20,873	3,195	14,611	27,135	16,500	4,161	8,345	24,655
Sí	9,657	2,043	5,652	13,661	7,300	1,687	3,994	10,606
Global	18,937	2,742	13,563	24,312	12,833	3,711	5,559	20,108

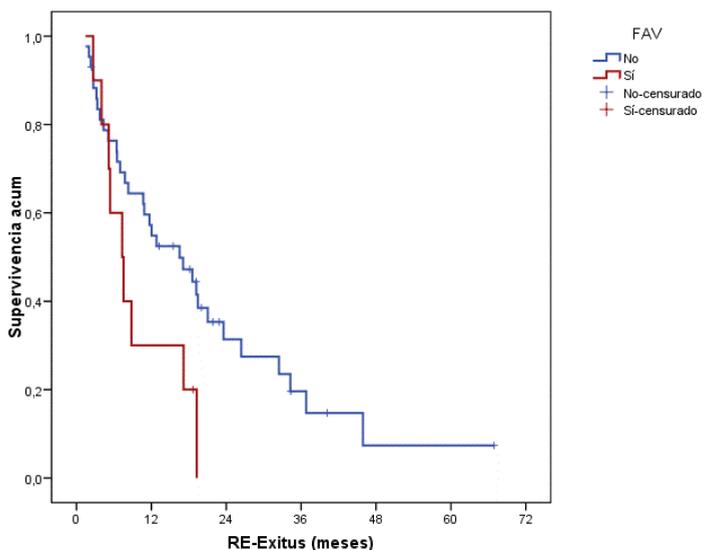


Figura 29: Representación gráfica de *exitus* según la existencia de fístulas arterio-venosas estimado según método de Kaplan-Meier.

En la siguiente tabla puede consultarse un dato relevante: de los 10 pacientes con FAV, 9 fallecen en el período (90%), frente a un 74,4% si no hay fístulas.

Tabla 63: Fístulas arteriovenosas según progresión de enfermedad y *exitus*.

	Progresión Enfermedad						EXITUS					
	Total		No		Sí		Total		No		Sí	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	53	100,0%	12	22,6%	41	77,4%	53	100,0%	12	22,6%	41	77,4%
FAV												
No	43	100,0%	10	23,3%	33	76,7%	43	100,0%	11	25,6%	32	74,4%
Sí	10	100,0%	2	20,0%	8	80,0%	10	100,0%	1	10,0%	9	90,0%

Bilirrubina pre-tratamiento

Tras el análisis de la variable cifras de **bilirrubina previas al tratamiento**, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p < 0,001$), hecho que se repite con la progresión de enfermedad.

Tabla 64: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de bilirrubina pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

BR RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			<2	20,298			2,997	14,425
2-3	2,392	,372	1,662	3,121	2,267	,617	1,058	3,475
Global	18,789	2,837	13,227	24,350	12,033	5,167	1,906	22,161

La presencia de cifras elevadas de bilirrubina basales es un mal factor pronóstico para la supervivencia:

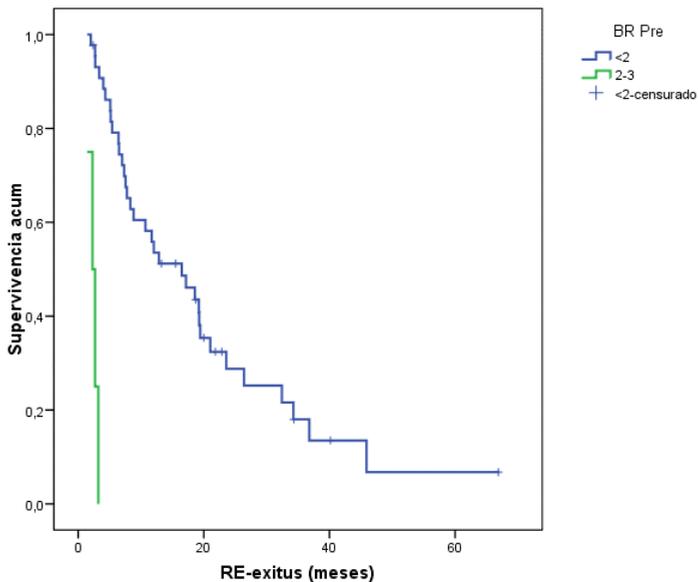


Figura 30: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de bilirrubina pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

GOT pre-tratamiento

Tras el análisis de la variable cifras de enzima **GOT previas al tratamiento** (valor > 35 U/L), se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,022$), considerándolo como factor de mal pronóstico.

Tabla 65: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de GOT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

GOT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
			≤35	28,503			5,705	17,322
>35	15,658	2,796	10,177	21,139	10,700	2,480	5,839	15,561
Global	18,262	2,683	13,004	23,520	12,033	4,458	3,297	20,770

La presencia de cifras elevadas de GOT basales es un mal factor pronóstico para la supervivencia:

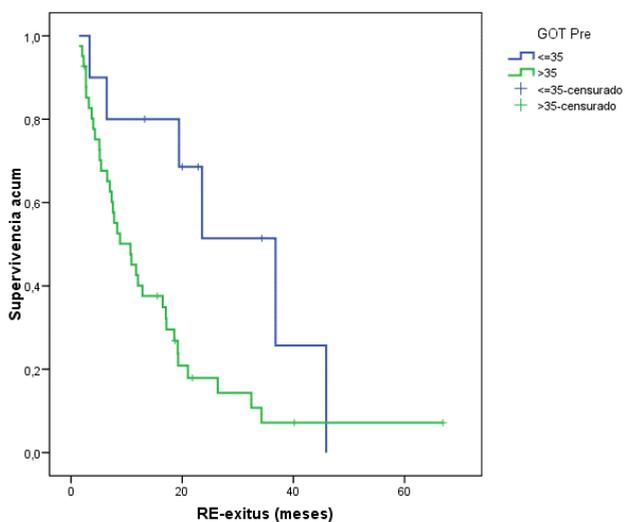


Figura 31: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de GOT pre-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

GPT pre-tratamiento

Tras el análisis de la variable cifras de GPT previos al tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,217$), a pesar de existir mejores cifras de supervivencia con cifras basales normales.

Tabla 66: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de GPT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

GPT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤35	19,896	3,343	13,343	26,449	19,433	5,133	9,373	29,494
>35	16,410	3,106	10,322	22,498	10,700	2,184	6,419	14,981
Global	18,596	2,711	13,282	23,910	12,033	4,508	3,198	20,869

GGT pre-tratamiento

Tras el análisis de la variable existencia de cifras basales de GGT, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,938$).

Tabla 67: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de GGT pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

GGT RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤45	13,400	3,452	6,633	20,167	18,567	12,671	,000	43,401
>45	20,406	3,266	14,004	26,807	12,833	4,316	4,374	21,292
Global	20,488	3,153	14,309	26,668	12,833	4,056	4,883	20,784

Albúmina pre-tratamiento

Tras el análisis de la variable albúmina basal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,198$), a pesar que las cifras de supervivencia fueron menores en pacientes con cifras de albúmina $<2,8$ g/dL.

Tabla 68: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de albúmina pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

ALB RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<2,8	7,150	4,883	,000	16,721	2,267	.	.	.
2,8-3,5	15,501	3,046	9,530	21,472	10,700	4,416	2,044	19,356
>3,5	23,689	5,273	13,354	34,024	16,500	4,147	8,373	24,627
Global	18,967	2,972	13,142	24,792	12,033	4,987	2,259	21,808

INR pre-tratamiento

Al igual que en la valoración de la influencia del INR en el tiempo hasta PE, no ha habido estratificación posible, ya que todos los pacientes presentaban valores de INR normal ($< 1,7$).

AFP pre-tratamiento

Tras el análisis de la variable cifras de AFP basales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto de la mediana del tiempo de supervivencia ($p=0,149$).

Tabla 69: Tiempo medio y mediano (meses) hasta *exitus* por subgrupos según las cifras de alfafetoproteína pre-tratamiento según método de Kaplan-Meier.

AFP RE	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≤ 100	23,284	4,841	13,796	32,772	12,033	7,677	,000	27,081
> 100	14,329	2,138	10,139	18,519	16,500	5,416	5,884	27,116
Global	19,502	2,954	13,712	25,293	16,500	4,107	8,449	24,551

6.2 Modelo de regresión de Cox

Mediante la regresión de Cox se pretende valorar el efecto simultáneo de las variables pronóstico identificadas como relevantes con la metodología de Kaplan-Meier: grado CP, dosis absorbida a nivel tumoral, fístulas arteriovenosas, valores de GOT y BR pre-tratamiento.

Inicialmente se ha estimado un modelo completo, con introducción forzosa de los 5 factores y todas las interacciones de orden 2 entre los mismos.

Tabla 70: Riesgo instantáneo de *exitus* desde RE según factores independientes: regresión de Cox y estimación de HR (Hazard Ratio) ajustado.

	B	E.T.	Wald	gl	p-valor	HR	I.C. 95,0% para HR	
							Inferior	Superior
DT (>150)	-2,512	0,919	7,469	1	0,006**	0,081	0,013	,491
CP	0,664	0,563	1,390	1	0,238	1,943	0,644	5,859
FAV	0,960	0,442	4,716	1	0,030*	2,611	1,098	6,210
Analítica pre: BR (2-3)	3,777	0,878	18,497	1	<0,001***	43,70	7,814	244,396
Analítica pre: GOT (>35)	0,588	0,481	1,495	1	0,221	1,801	0,701	4,622

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

El valor pre-tratamiento de la BR, la dosis tumoral (</>150 Gy) y las FAV se revelan como los factores significativamente influyentes en el riesgo.

- Para la dosis tumoral, un paciente con valor >150 Gy multiplica por 0,08 su riesgo de mortalidad (reduce un 92%) respecto a otro con valor <150 Gy; pues se ha estimado HR=0,08. El resultado es significativo (p=0,006).
- Si la BR pre-RETA se encuentra en el nivel 2-3 mg/dL, el riesgo de mortalidad se eleva hasta 44 veces respecto a la referencia (BR<2 mg/dL). El resultado es muy significativo (p<0,001).

- La presencia de FAV multiplica por más de 2,5 veces el impacto de la mortalidad (HR=2,61; p=0,030).
- La elevación de la GOT en la analítica o un grado B en el CP son también factores pronósticos negativos para la mortalidad, sin ser estadísticamente significativos.

El modelo parsimonioso final es:

Tabla 71: Riesgo instantáneo de muerte desde RE según BR pre: regresión de Cox y estimación de HR (Hazard Ratio). Modelo con inclusión de variables hacia adelante.

	B	E.T.	Wald	gl	p-valor	HR	I.C. 95,0% para HR	
							Inferior	Superior
DT (>150)	-3,215	0,809	15,800	1	<0,001***	0,040	0,008	0,196
FAV	1,160	0,429	7,316	1	0,007**	3,189	1,376	7,388
Analítica pre: BR (2-3)	3,957	0,866	20,882	1	<0,001***	52,28	9,580	285,375

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Notar que la exclusión del CP y la GOT no modifica en exceso los coeficientes estimados B (apenas un 20-30%), por lo que este modelo es perfectamente aceptable sin más variables de ajuste.

- Para la dosis tumoral, un paciente con valor >150 Gy multiplica por 0,04 su riesgo (reduce un 96%) respecto a otro con valor <150 Gy; pues se ha estimado HR=0,04. El resultado es significativo (p<0,001).

- Si la BR pre-RE se encuentra en el nivel 2-3 mg/dL, el riesgo se eleva hasta 52 veces respecto a la referencia (BR<2 mg/dL). El resultado es muy significativo ($p<0,001$).
- Por último, la presencia de FAV multiplica por más de 3 veces el impacto de la mortalidad (HR=3,19; $p=0,007$).

Se ha procedido a la validación del modelo, confirmándose el supuesto fundamental de proporcionalidad de los Hazard para las covariables dependientes del tiempo y asociadas a los 3 factores incluidos en la ecuación ($p=0,684$, $p=0,346$ y $p=0,322$, respectivamente).

7 RESULTADOS DE LOS VALORES ANALÍTICOS PRE-TRATAMIENTO Y POST-TRATAMIENTO, ASÍ COMO SU VALOR PRONÓSTICO

En los apartados anteriores se ha demostrado que ciertos parámetros de la analítica pre-RETA pueden servir como indicadores de los tiempos hasta la PE y hasta el *exitus*. La extensión natural a esta cuestión es preguntarse si las analíticas tras el tratamiento también aportan valor pronóstico para la recidiva y/o el *exitus*.

La estrategia de análisis va a ser similar (curvas de Kaplan-Meier); pero hay un detalle importante y es que para estudiar el tiempo hasta PE sólo pueden introducirse en el análisis aquellos valores analíticos que se midieron antes de la PE, en el caso de aparecer ésta. Para el tiempo hasta *exitus* no hay ninguna restricción.

La información de los valores tanto basal, como al mes, 3 y 6 meses de las distintas variables estudiadas se incluyen a continuación:

Tabla 72: Resultados de los distintos valores analíticos pre-tratamiento.

		Procedimiento		
		Total	1	2
BR	N	53	48	5
	Media	1,11	1,09	1,33
	Desviación típica	,48	,49	,22
	Mínimo	,32	,32	,95
	Máximo	2,90	2,90	1,48
	Mediana	,99	,92	1,43
GOT	N	56	51	5
	Media	74,93	74,02	84,20
	Desviación típica	44,72	45,80	33,99
	Mínimo	21,00	21,00	39,00
	Máximo	233,00	233,00	132,00
	Mediana	62,50	60,00	82,00
GPT	N	57	52	5
	Media	55,68	56,63	45,80
	Desviación típica	41,19	42,77	17,14
	Mínimo	9,00	9,00	18,00
	Máximo	193,00	193,00	60,00
	Mediana	42,00	41,50	53,00
GGT	N	49	46	3
	Media	243,74	231,97	424,33
	Desviación típica	263,45	251,89	431,42
	Mínimo	,00	,00	126,00
	Máximo	1119,00	1119,00	919,00
	Mediana	126,00	121,00	228,00
ALB	N	48	43	5
	Media	3,62	3,64	3,46
	Desviación típica	,53	,53	,56
	Mínimo	2,40	2,40	3,00
	Máximo	5,00	5,00	4,40
	Mediana	3,55	3,60	3,30
INR	N	56	51	5
	Media	1,11	1,12	1,08
	Desviación típica	,13	,13	,09
	Mínimo	1,00	1,00	1,00
	Máximo	1,63	1,63	1,18
	Mediana	1,09	1,09	1,05
AFP	N	50	45	5
	Media	4306,74	3464,55	11886,38
	Desviación típica	10815,87	7854,96	25971,99
	Mínimo	,00	,00	1,20
	Máximo	58344,00	30000,00	58344,00
	Mediana	155,70	150,00	495,70

Tabla 73: Resultados de los distintos valores analíticos 1 mes post-tratamiento.

		Procedimiento		
		Total	1	2
BR 1m	N	49	43	6
	Media	1,69	1,51	2,97
	Desviación típica	1,45	1,23	2,30
	Mínimo	,49	,49	,79
	Máximo	7,18	7,18	6,30
	Mediana	1,20	1,15	2,35
GOT 1m	N	49	43	6
	Media	97,47	95,86	109,00
	Desviación típica	79,65	76,97	104,67
	Mínimo	20,00	20,00	30,00
	Máximo	365,00	365,00	317,00
	Mediana	74,00	74,00	77,50
GPT 1m	N	50	44	6
	Media	66,78	69,57	46,33
	Desviación típica	99,53	105,79	15,83
	Mínimo	14,00	14,00	26,00
	Máximo	713,00	713,00	67,00
	Mediana	47,00	46,00	48,50
GGT 1m	N	44	38	6
	Media	314,52	282,42	517,83
	Desviación típica	245,37	229,34	266,70
	Mínimo	41,00	41,00	226,00
	Máximo	950,00	941,00	950,00
	Mediana	242,50	225,00	449,50
ALB 1m	N	41	36	5
	Media	3,44	3,46	3,30
	Desviación típica	,61	,63	,49
	Mínimo	2,00	2,00	2,80
	Máximo	4,70	4,70	4,10
	Mediana	3,40	3,40	3,10
INR 1m	N	39	35	4
	Media	1,25	1,26	1,10
	Desviación típica	,59	,63	,11
	Mínimo	1,00	1,00	1,00
	Máximo	4,14	4,14	1,20
	Mediana	1,12	1,12	1,11
AFP 1m	N	37	34	3
	Media	7747,13	6084,95	26585,13
	Desviación típica	16848,59	14949,66	29031,93
	Mínimo	1,00	1,00	1411,40
	Máximo	58344,00	58344,00	58344,00
	Mediana	312,80	94,15	20000,00

Tabla 74: Resultados de los distintos valores analíticos 3 meses post-tratamiento.

		Procedimiento		
		Total	1	2
BR 3m	N	38	34	4
	Media	2,88	2,95	2,30
	Desviación típica	6,18	6,51	1,76
	Mínimo	,50	,50	,97
	Máximo	39,00	39,00	4,81
	Mediana	1,28	1,28	1,70
GOT 3m	N	35	31	4
	Media	120,09	122,19	103,75
	Desviación típica	96,51	101,86	37,51
	Mínimo	29,00	29,00	70,00
	Máximo	496,00	496,00	149,00
	Mediana	86,00	86,00	98,00
GPT 3m	N	39	35	4
	Media	78,87	72,66	133,25
	Desviación típica	98,36	99,40	78,61
	Mínimo	16,00	16,00	36,00
	Máximo	599,00	599,00	227,00
	Mediana	47,00	43,00	135,00
GGT 3m	N	29	25	4
	Media	361,87	338,29	509,25
	Desviación típica	254,77	253,20	243,57
	Mínimo	2,14	2,14	277,00
	Máximo	1008,00	1008,00	852,00
	Mediana	313,00	298,00	454,00
ALB 3m	N	28	25	3
	Media	3,30	3,35	2,87
	Desviación típica	,56	,56	,45
	Mínimo	2,20	2,20	2,40
	Máximo	4,70	4,70	3,30
	Mediana	3,25	3,30	2,90
INR 3m	N	33	31	2
	Media	1,17	1,16	1,39
	Desviación típica	,14	,13	,08
	Mínimo	1,00	1,00	1,33
	Máximo	1,55	1,55	1,45
	Mediana	1,13	1,13	1,39
AFP3m	N	28	26	2
	Media	5077,35	5359,45	1409,95
	Desviación típica	12258,53	12687,64	1990,72
	Mínimo	2,30	3,60	2,30
	Máximo	58344,00	58344,00	2817,60
	Mediana	198,60	198,60	1409,95

Tabla 75: Resultados de los distintos valores analíticos 6 meses post-tratamiento.

		Procedimiento		
		Total	1	2
BR 6m	N	31	27	4
	Media	2,08	1,98	2,73
	Desviación típica	1,62	1,64	1,46
	Mínimo	,26	,26	1,21
	Máximo	7,00	7,00	4,15
	Mediana	1,65	1,29	2,78
GOT 6m	N	31	27	4
	Media	77,68	71,70	118,00
	Desviación típica	46,79	46,99	16,37
	Mínimo	25,00	25,00	103,00
	Máximo	214,00	214,00	141,00
	Mediana	69,00	67,00	114,00
GPT 6m	N	31	27	4
	Media	51,55	43,63	105,00
	Desviación típica	38,16	30,13	48,15
	Mínimo	16,00	16,00	62,00
	Máximo	174,00	155,00	174,00
	Mediana	39,00	35,00	92,00
GGT 6m	N	26	23	3
	Media	315,77	291,17	504,33
	Desviación típica	287,68	290,15	219,40
	Mínimo	35,00	35,00	293,00
	Máximo	1020,00	1020,00	731,00
	Mediana	196,50	164,00	489,00
ALB 6m	N	25	23	2
	Media	3,41	3,42	3,35
	Desviación típica	,62	,64	,49
	Mínimo	1,90	1,90	3,00
	Máximo	4,70	4,70	3,70
	Mediana	3,50	3,50	3,35
INR 6m	N	25	22	3
	Media	1,21	1,21	1,19
	Desviación típica	,25	,27	,11
	Mínimo	1,00	1,00	1,09
	Máximo	2,10	2,10	1,30
	Mediana	1,12	1,11	1,18
AFP 6m	N	23	21	2
	Media	9065,54	7146,43	29216,20
	Desviación típica	22715,22	20934,77	41192,93
	Mínimo	3,30	3,30	88,40
	Máximo	80000,00	80000,00	58344,00
	Mediana	61,50	48,40	29216,20

Como podemos observar se produce un incremento progresivo de los valores medianos de bilirrubina con el paso de los meses: pre-tratamiento 0,99 mg/dL (rango 0,32-2,90 mg/dL), a 1 mes del tratamiento 1,2 mg/dL (rango 0,49-7,18 mg/dL), a los 3 meses 1,28 mg/dL (rango 0,5-39 mg/dL) y a los 6 meses 1,65 mg/dL (rango 0,26-7 mg/dL).

Así mismo, se produce un incremento progresivo de los valores medianos de GOT en los 3 primeros meses con cierta tendencia a la normalización a los 6 meses: pretratamiento 62,50 UI/L (rango 21-233 UI/L), a 1 mes del tratamiento 74 UI/L (rango 20-365 UI/L), a los 3 meses 86 UI/L (rango 29-496 UI/L) y a los 6 meses 69 UI/L (rango 25-214 UI/L).

En el caso de los valores de GPT, se produce un incremento progresivo de los valores medianos en los 3 primeros con cierta tendencia a la normalización a los 6 meses: pretratamiento 42 UI/L (rango 9-193 UI/L), a 1 mes del tratamiento 47 UI/L (rango 14-713 UI/L), a los 3 meses 47 UI/L (rango 16-599 UI/L) y a los 6 meses 39 UI/L (rango 16-174 UI/L).

También observamos la misma tendencia en los valores de medianos de GGT, identificándose un incremento progresivo en los 3 primeros con cierta tendencia a la normalización a los 6 meses: pretratamiento 126 UI/L (rango 0-1119 UI/L), a 1 mes del tratamiento 242,5 UI/L (rango 41-950 UI/L), a los 3 meses 313 UI/L (rango 2,14-1008 UI/L) y a los 6 meses 196,50 UI/L (rango 35-1020 UI/L).

Por el contrario, se identifica un descenso leve pero progresivo de los valores medianos de ALB durante los 3 primeros meses, con normalización a los 6 meses: pretratamiento 3,55 g/dL (rango 2,4-5 g/dL), a 1 mes del tratamiento 3,4 g/dL (rango 2-4,7 g/dL), a los 3 meses 3,25 g/dL (rango 2,2-4,7 g/dL) y a los 6 meses 3,5 g/dL (rango 1,9-4,7 g/dL).

En cuanto a los valores medianos de INR no se observan diferencias significativas en los distintos controles posttratamiento: pretratamiento 1,09 (rango 1-1,63), a 1 mes del tratamiento 1,12 (rango 1-4,14), a los 3 meses 1,13 (rango 1-1,55) y a los 6 meses 1,12 (rango 1-2,1).

Por último, se produce un incremento progresivo de los valores medianos de AFP al mes, con disminución progresiva a los 3 y 6 meses: pretratamiento 155,70 ng/mL (rango 0-58344 ng/mL), a 1 mes del tratamiento 312,80 ng/mL (rango 1-58344 ng/mL), a los 3 meses 198,60 ng/mL (rango 2,3-58344 ng/mL) y a los 6 meses 61,50 ng/mL (rango 3,3-80000 ng/mL).

7.1 Valor pronóstico de las analíticas en el tiempo hasta progresión de enfermedad

La muestra se va reduciendo conforme se analiza el impacto de analíticas posteriores, por lo que hay un claro efecto de pérdida de potencia estadística.

Tabla 76: Resultados del test Log-rank de homogeneidad de función de supervivencia para tiempo RE-PE según resultados de analíticas. La 1ª columna 'Pre' reproduce los resultados ya obtenidos en apartados anteriores.

	PRE	1 mes POST	3 meses POST	6 meses POST
Analítica BR	0,001**	<0,001***	0,929	0,236
Analítica GOT	0,090	0,808	0,585	0,882
Analítica GPT	0,570	0,182	0,332	0,345
Analítica GGT	0,985	0,192	---	0,344
Analítica ALB	0,487	0,738	0,393	0,444
Analítica INR	---	0,184	---	0,876
Analítica AFP	0,010*	0,085	0,019*	0,028*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

- A 1 mes del tratamiento, el nivel de BR tiene valor pronóstico del tiempo hasta PE ($p < 0,001$).

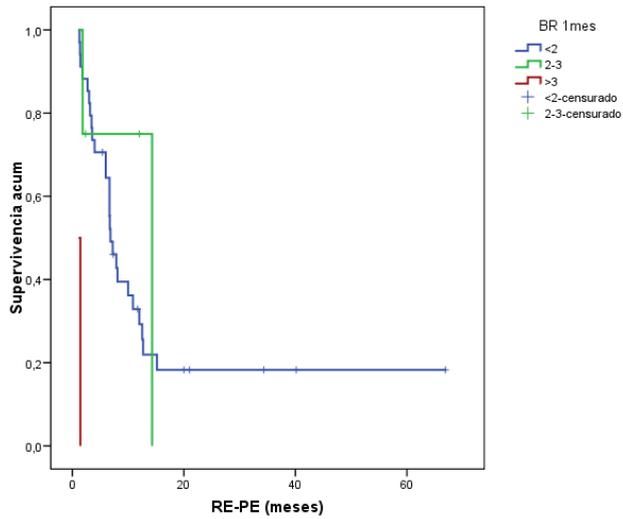


Figura 32: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de bilirrubina 1 mes post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

- La AFP mantiene su valor predictor pre-RETA a 3 y 6 meses después de iniciado el procedimiento ($p=0,019$ y $p=0,028$):

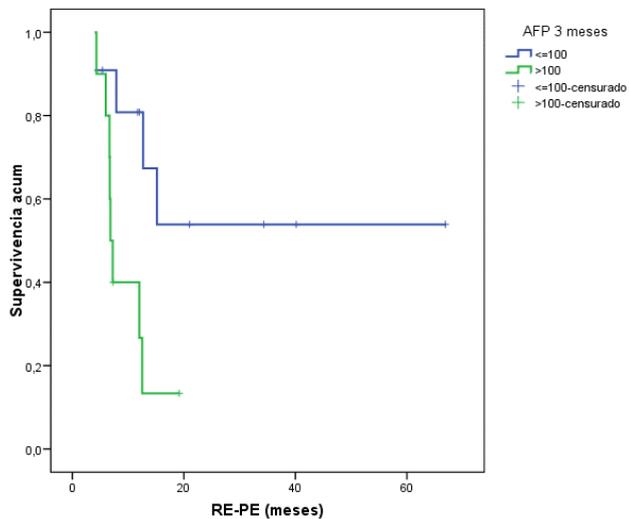


Figura 33: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de AFP 3 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

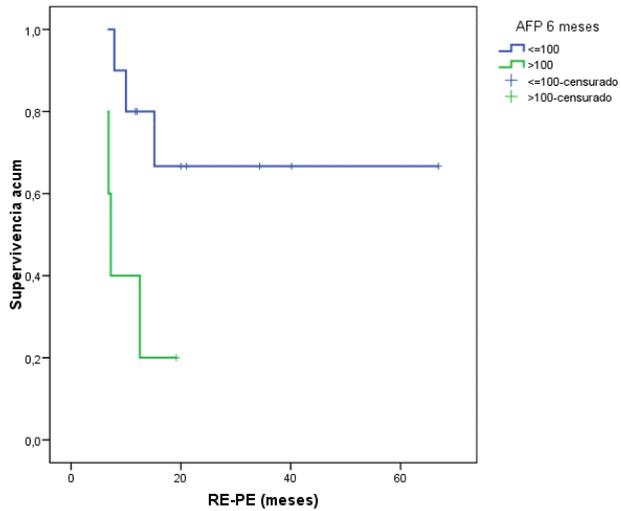


Figura 34: Representación gráfica de progresión de enfermedad según las cifras de AFP 6 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

7.2 Valor pronóstico de las analíticas en el tiempo hasta *exitus*

Al igual que en el caso anterior, la muestra se va reduciendo conforme se analiza el impacto de analíticas posteriores, por lo que hay un claro efecto de pérdida de potencia estadística.

Tabla 77: Resultados del test Log-rank de homogeneidad de función de supervivencia para tiempo RE-*exitus* según resultados de analíticas. La 1ª columna 'Pre' reproduce los resultados ya obtenidos en apartados anteriores.

	PRE	1 mes POST	3 meses POST	6 meses POST
Analítica BR	<0,001***	<0,001***	0,005**	0,044*
Analítica GOT	0,022*	0,668	0,320	0,034*
Analítica GPT	0,217	0,530	0,529	0,384
Analítica GGT	0,938	0,554	0,183	0,399
Analítica ALB	0,198	0,011*	0,053	0,062
Analítica INR	---	0,461	---	1,000
Analítica AFP	0,149	0,212	0,107	0,222

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Los resultados demuestran la progresiva alteración de los parámetros bioquímicos conforme progresa la enfermedad.

- A 1 mes de la realización de la RETA, el nivel de BR tiene valor pronóstico del tiempo hasta fallecimiento (p<0,001).

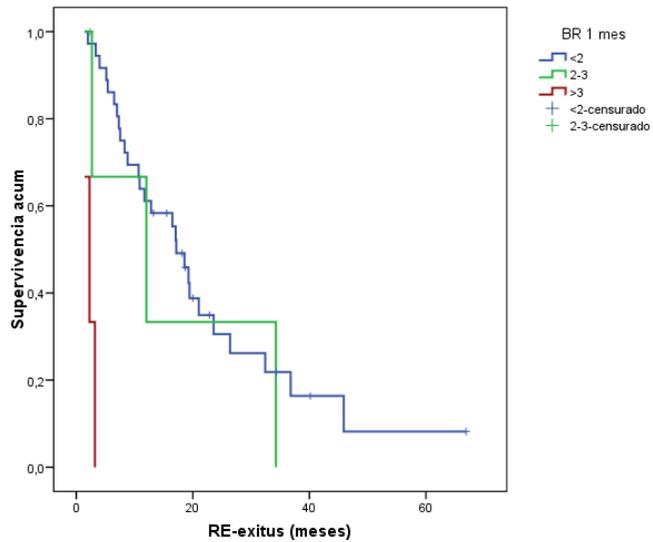


Figura 35: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de bilirrubina 1 mes post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

Lo mantiene a lo largo del tiempo, a pesar de la reducción de muestra:

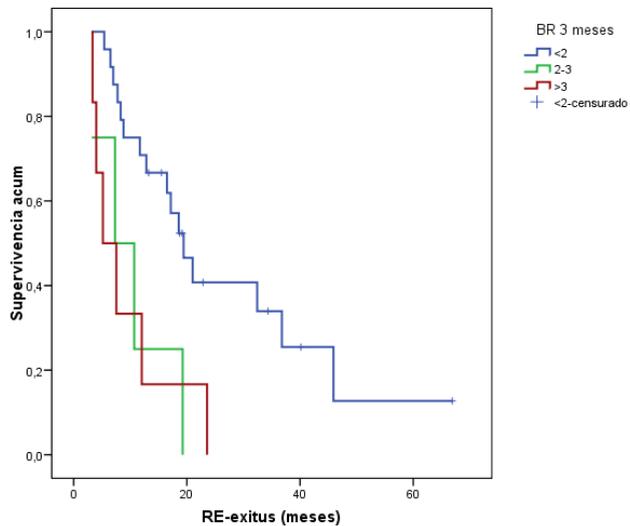


Figura 36: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de bilirrubina 3 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

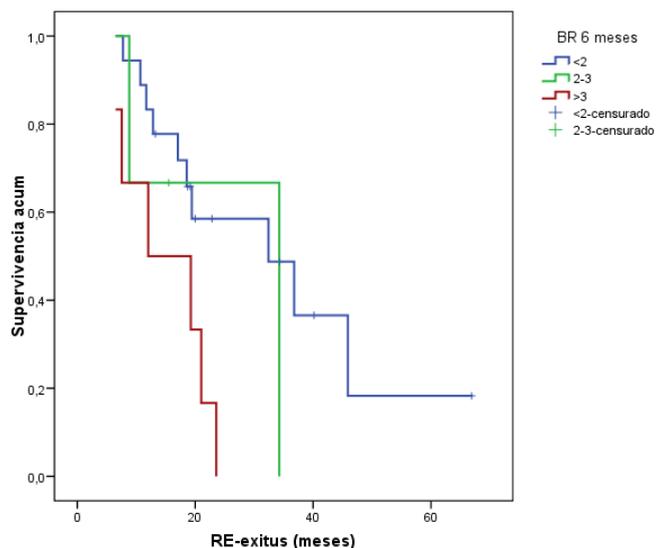


Figura 37: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de bilirrubina 6 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

- El valor pronóstico de la GOT sobre el *exitus* es relevante a los 6 meses de realizado el tratamiento:

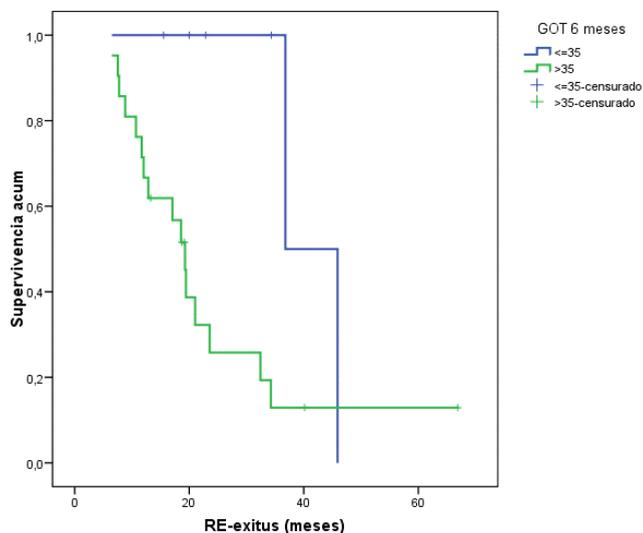


Figura 38: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de GOT 6 meses post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

- También observamos resultados significativos para los valores de ALB a 1 mes ($p=0,011$), si bien mantiene la tendencia en los otros tiempos:

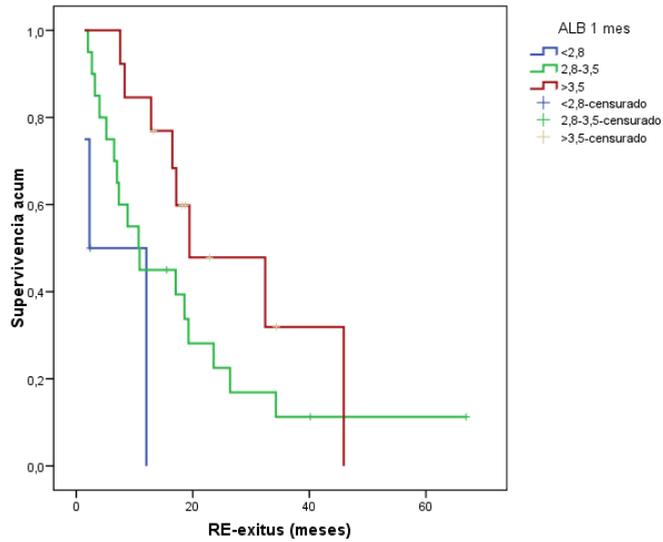


Figura 39: Representación gráfica de *exitus* según las cifras de albúmina 1 mes post-tratamiento estimado según método de Kaplan-Meier.

RESUMEN RESULTADOS

1. No observamos efectos secundarios severos asociados al tratamiento, salvo un único caso de REILD, asociado a alta carga tumoral y estadio CP C. El resto de los efectos secundarios descritos fueron de carácter leve y asociados, en su mayoría, a desórdenes de tipo gastrointestinal o trastornos generales, como fatiga o cuadros pseudogripales.
2. Se aprecian una serie de variables estadísticamente significativas para el tiempo hasta progresión de enfermedad y otras que entran en el rango de la fuerte tendencia ($p < 0,1$). Las variables con significación estadística fueron: la dosis absorbida por el tumor, el volumen blanco, y los valores de bilirrubina y alfafetoproteína pre-tratamiento. Las variables que mostraron una fuerte tendencia hacia la significación estadística fueron: la actividad administrada, la dosis absorbida pulmonar, la localización tumoral y los valores de GOT pre-tratamiento.
3. Con el modelo regresión Cox para PE, se pretende valorar el efecto simultáneo de las variables pronóstico identificadas. La dosis tumoral ($</>150$ Gy), la localización, el nivel de BR pre-RETA ($</>2$) y el nivel de AFP pre-RETA ($</>100$ ng/mL) se configuran como las

variables más importantes a la hora de explicar la tasa instantánea de recidiva.

4. Cuatro variables alcanzaron la significancia estadística para el tiempo hasta *exitus*: la dosis tumoral (</>150 Gy), el indicador CP, así como los valores de la BR y la GOT pre-tratamiento. También podemos observar que la existencia de fístulas arterio-venosas presentan fuerte tendencia hacia la significación estadística
5. Con el modelo regresión Cox para mortalidad, el valor pre-tratamiento de la BR, la dosis tumoral (</>150 Gy) y las FAV se revelan como los factores significativamente influyentes en el riesgo de *exitus*.
6. En cuanto a los parámetros analíticos que pronostiquen PE encontramos como factores significativos las determinaciones de bilirrubina realizadas previo al tratamiento y las determinaciones realizadas al mes del tratamiento, así como valores de AFP a los 3 y 6 meses post-RETA.
7. Los valores analíticos que pronostiquen *exitus* son los valores elevados de bilirrubina en todas las determinaciones analíticas pre y post-tratamiento, las determinaciones de GOT realizadas a los 6 meses, y la determinación de las cifras de albúmina realizadas al

mes del tratamiento, si bien mantiene tendencia en las determinaciones posteriores.

DISCUSIÓN

El hepatocarcinoma sigue considerándose un cáncer de mal pronóstico. Se sitúa en el tercer lugar de causas de muerte por cáncer y su incidencia sigue en aumento (existen variaciones geográficas). Las únicas terapias consideradas como curativas se enmarcan en el campo quirúrgico (resección y/o trasplante hepático) y la ablación percutánea en casos seleccionados. Por desgracia la mayoría de pacientes son diagnosticados cuando la opción curativa no es factible (70-80%) ensombreciendo su pronóstico.

Las terapias locorregionales intraarteriales se constituyen como pilar básico del manejo de este tipo de pacientes. La radioembolización se ha mostrado en un periodo de tiempo relativamente corto, como un procedimiento eficaz y seguro para tratar a pacientes afectados de tumores hepáticos, tanto primarios como secundarios.

En este estudio presentamos una serie de 53 pacientes afectados de hepatocarcinoma enmarcados dentro del estadiaje B y C del sistema BCLC y tratados con radioembolización, con la intención de incrementar la evidencia científica sobre la efectividad y seguridad del procedimiento.

1. ESTUDIO DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

Se han obtenido en este estudio resultados en tiempo hasta la progresión de la enfermedad tras la realización de tratamientos de radioembolización en pacientes con hepatocarcinoma, equiparables a otras series existentes en la literatura. Los estudios de Meyer *et al.*, Hilgard *et al.* y Salem *et al.* presentan cifras de 4, 10 y 7,9 meses respectivamente, frente a los 6,7 meses de nuestra serie⁶⁷⁻⁶⁹.

Por otra parte los resultados de supervivencia global obtenidos se sitúan con valores intermedios a los reportados por diferentes autores (12,8 meses Vs Meyer *et al.*, Abdallah *et al.*, Iñarrairaegui *et al.* y Hilgard *et al.*: 8,4, 12,9, 13 y 16,4 meses respectivamente)^{67,68,70,71}.

En la serie de Salem *et al.* quedan incluidos pacientes en estadios precoces (17%), hecho que puede influir de manera notable en la mejora de sus resultados. Se considera que algunos de los factores que determinan la progresión de la enfermedad están en relación con las características tumorales, más que al propio tratamiento en sí. En nuestra serie el 100% de casos estudiados fueron pacientes enmarcados dentro de los estadios intermedios y avanzados del BCLC. Este hecho es compartido también con la serie de Meyer *et al.*^{67-69, 71}

La reducción de la carga tumoral y un efecto de “downstaging” implica de forma fehaciente el aumento de las cifras de supervivencia global tras cualquiera de las técnicas locorregionales, al transformar en quirúrgicos a pacientes que inicialmente no lo eran (trasplante y/o resección hepática)^{51,72,73}. También se han venido empleando los procedimientos locorregionales como técnica puente al trasplante hepático. La QETA ha sido el procedimiento más empleado como técnica puente y como método de “downstaging”. En la actualidad se ha propuesto la RETA como procedimiento electivo para los propósitos mencionados, al mostrar cifras mayores de tiempo libre de enfermedad y mayores porcentajes de reducción de carga tumoral, acompañados de una reducción en los procedimientos necesarios para control de la enfermedad y una menor tasa de complicaciones⁷². En nuestra serie tres pacientes pudieron llegar a someterse a un trasplante hepático tras tratamiento con radioembolización.

Las características del procedimiento de radioembolización, en concreto la ausencia de isquemia arterial, no impide un tratamiento posterior con otros procedimientos intraarteriales (QETA), y de hecho no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global en aquellos pacientes que han recibido tratamiento previo con otras terapias frente a aquellos en los que la radioembolización es la primera opción terapéutica⁷⁴.

2. ESTUDIO DE LA EDAD Y CAUSA DE HEPATOCARCINOMA

Edad

En el presente estudio, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a PE ni SG en los diferentes grupos de edad. La mediana de PE es 6,7 meses aproximadamente en ambos grupos, mientras que observamos mayor supervivencia en pacientes del grupo etario inferior a los 65 años.

La fragilidad del paciente anciano es un criterio considerado como limitante a la hora de aplicar terapias agresivas e intensivas. La radioembolización gracias precisamente a la baja incidencia de complicaciones, hace que se la considere igualmente eficaz y segura en pacientes de mayor edad. La edad en este caso no se debe considerar por sí sola un factor excluyente^{75,76}.

Nuestros datos contrastan con los observados por Salem *et al.*, en el que obtuvieron mejores resultados en los pacientes mayores de 65 años, si bien como remarca en su estudio, la influencia de la edad en la supervivencia es un factor conflictivo, ya que el estado funcional hepático y el volumen tumoral va a influir más en el devenir del paciente que la propia edad cronológica^{69,75,76}.

Causa hepatopatía crónica asociada a HCC

Existen datos que hacen referencia a que la etiología que provoca las hepatopatías crónicas asociadas al HCC tienen influencia en el resultado obtenido tras diferentes tratamientos^{77,78}.

En nuestra serie la infección por el VHC es el agente etiológico más frecuente relacionado con la aparición del HCC (equiparable a estudio BRIDGE)⁷⁹. Los programas de vacunación global existente en España frente a la infección por VHB, reducen la incidencia de HCC. La ingesta de alcohol es otra de las etiologías subyacentes principales. Los datos globales de tiempo hasta la progresión de enfermedad y de supervivencia global fueron peores (aunque no alcanzaron significación estadística) en pacientes con VHC respecto al resto de agentes etiológicos. Tampoco existieron diferencias significativas entre factores etiológicos en el estudio de Frakes *et al.*⁸⁰, donde constataron una mayor tasa de progresión extrahepática en pacientes con HCC de origen viral frente a una mayor tasa de progresión intrahepática en casos de pacientes con HCC de origen no viral. Estos datos, sin embargo, contrastan con los presentados por el grupo de Meyer *et al.*⁶⁷, donde fueron las hepatopatías de origen enólico las que presentaron peores resultados que las hepatopatías de origen viral como agentes etiológicos del HCC.

Algunos estudios también han observado menor supervivencia en pacientes con antecedentes de VHC comparativamente con pacientes VHB. Un factor que apoya esta teoría es que a pesar de que ambos virus tienen potencial oncogénico debido a la inflamación crónica hepática que producen, la base por la cual poseen esta capacidad es diferente para VHC (virus ARN) y para VHB (virus ADN)⁷⁸.

3. ESTUDIO DE LA VOLUMETRÍA

La carga tumoral por tratar es considerada como un factor determinante en las cifras de supervivencia global, de forma que a mayor volumen tumoral objetivo la supervivencia es menor. Así queda reflejado en los estudios de Meyer *et al.* y Helmberger *et al.*^{67,81}. En nuestra serie, este hecho no ha resultado estadísticamente significativa probablemente debido al tamaño muestral, aunque sí que hemos observado importantes diferencias de tiempo de progresión y tiempo hasta *exitus*, entre paciente con menor carga tumoral y aquellos con volúmenes objetivo superiores a los 400 cc.

La elevada carga tumoral condiciona la supervivencia, en parte por la menor proporción de volumen sano que pudiera traducirse en mayor número de casos de fallo hepático post-tratamiento. Al tratar un tumor de alto volumen la heterogeneidad de la distribución del radiofármaco lleva asociado una respuesta menor que habitualmente obliga a realizar nuevos tratamientos. Las complicaciones aumentan en los casos de retratamientos con microesferas cargadas con Y90⁷⁰.

En relación con esta hipótesis, también se podrían extrapolar los resultados observados para el volumen blanco, dado que, a mayor volumen blanco irradiado, menor va a ser el parénquima hepático funcional restante y por tanto mayor probabilidad de disfunción hepática y menor supervivencia.

También en relación con estos hallazgos, observamos en el estudio de Seidensticker *et al.* menor toxicidad hepática en aquellos pacientes a los que se les realizó tratamiento secuencial lobar separado por 6 semanas, frente a aquellos pacientes a los que se les realizó tratamiento de ambos lóbulos simultáneamente, dado que la realización de tratamiento secuencial permite la recuperación funcional del lóbulo hepático tratado previamente a la irradiación del lóbulo hepático contralateral, sin afectar a la supervivencia global del paciente⁸².

4. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ADMINISTRADA

En el cálculo de la actividad a administrar se respetan las restricciones del modelo de partición en cuanto a las dosis que se estiman han de recibir tanto el volumen tumoral como el volumen del hígado no tumoral. Bajo este precepto se intenta seleccionar la máxima dosis estimada al volumen tumoral. Existen factores adicionales que influyen en la dosis estimada, como es la vascularización tumoral y los shunts hepatopulmonares.

En nuestro estudio no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a PE o SG se refiere. Como hemos visto anteriormente, la actividad administrada y la dosis tumoral están íntimamente relacionadas, por lo que los resultados que hemos obtenido podrían demostrar que va a ser más determinante tanto para PE como SG la dosis absorbida a nivel tumoral que la propia actividad administrada.

Torano *et al.* sí demuestra una correlación positiva entre la actividad administrada y las cifras de respuesta tumoral y la supervivencia, a pesar de la demostrada diferencia de actividad calculada al realizar el tratamiento con microesferas de vidrio frente a las de resina^{83,84}. Por el contrario Abdallah *et al.* presenta unas cifras de supervivencia inferiores en aquellos pacientes con mayores actividades administradas, que fueron pacientes con

mayor carga tumoral y menor remanente hepático libre de tumor⁷⁰.

5. ESTUDIO DE LA DOSIS ABSORBIDA POR EL VOLUMEN BLANCO, POR EL TUMOR Y POR EL NO TUMOR

La respuesta tumoral radioinducida es considerada como “un todo o nada”, postulándose que la dosis recibida por el tumor es determinante en el tiempo hasta progresión de la enfermedad y en la supervivencia global. Ha habido estudios que han establecido umbrales de dosis significativas en relación con la respuesta tumoral. Así Garin *et al.*⁸⁵ concluyen que una dosis absorbida por el tumor de 205 Gy, actúa como umbral para alcanzar respuesta y por ende mejoras en cuanto al tiempo hasta progresión y supervivencia global. Por otra parte los datos extraídos del ensayo SARAH revelan un umbral de dosis de 100 Gy absorbidos en tumor con significación en la supervivencia global (14,1 meses frente a 6,1 meses)⁸⁶. En nuestro estudio se observa que tras administrar una dosis superior a 150 Gy al tumor se reduce el riesgo de progresión en un 85% (HR=0,17) y de mortalidad en un 96% (HR=0,04) durante el tiempo que duró el seguimiento.

Gordon *et al.* describen a pacientes “super-supervivientes” con tiempos de sobrevida superior a 3 años tras radioembolización, sin que establezcan relación entre dosis recibida con una respuesta precoz o con la supervivencia alcanzada⁸⁷. En nuestro estudio se incluyen a cuatro pacientes “super-supervivientes”, todos ellos recibieron dosis mayores de

150 Gy en tumor, que viene a reforzar la aparente relación entre dosis absorbida y pronóstico más favorable.

La dosis absorbida por el hígado no tumoral sigue considerándose como un factor limitante en aras de minimizar las complicaciones (principalmente daño por radiación en hígado que se ha venido relacionando con las dosis absorbidas por el parénquima no tumoral)⁸⁸. Este es un tema a debate pues no existe un claro umbral de “seguridad” de dosis absorbida por el hígado no tumoral. Garin *et al.* presentan pacientes con exceso de dosis en parénquima no tumoral (> 80 Gy) sin que describan efectos adversos⁸⁹. En nuestro caso, que también establecimos los 80 Gy en hígado no tumoral como factor limitante y según el modelo de dosimetría establecido, tan solo en dos pacientes se superó esta cifra. En concreto se estimó unas dosis recibidas a no tumor de 82 Gy y de 168 Gy, tras lo cual no se identificaron efectos adversos significativos. Estos dos pacientes fueron casos de volúmenes tumorales relativamente pequeños en relación con el volumen hepático total, 338 cc frente a 2042 cc y de 824 cc frente a 2540 cc). Es posible que el umbral de dosis seguro en parénquima no tumoral debiera establecerse en función de su relación con el volumen hepático total que vaya a recibir ese exceso de dosis, con el propósito de poder incrementar la dosis en tumor.

Otro factor que parece influir es, en el caso de las microesferas de vidrio, el tiempo de calibración transcurrido hasta la administración del preparado. Esto es así, dado que parece observarse mayor efecto tóxico cuando los pacientes con elevado volumen blanco son tratados con microesferas cuya fecha de calibración es superior a una semana (mayor número de microesferas para obtener igual actividad), ya que se produciría un mayor depósito de “cluster” o racimos de microesferas en el tejido sano dañando un mayor número de lobulillos hepáticos. Si bien, se tienen que realizar más estudios al respecto para validar dichos resultados⁹⁰.

Uno de los posibles motivos que podría explicar la existencia de datos heterogéneos en cuanto a dosis mínimas óptimas recibidas en tumor con efecto positivo en la respuesta, así como en la falta de dosis máximas establecidas para el hígado no tumoral que eviten efectos adversos, es el propio método de cálculo de actividades que presenta limitaciones intrínsecas. Así las dosis estimadas en tumor y en no tumor se establecen a partir de los estudios de gammagrafía tras la infusión intraarterial de ^{99m}Tc-MAA y se sabe que las partículas de albúmina no reproducen fidedignamente el comportamiento de las microesferas de vidrio o de resina, por sus diferencias físicas existentes entre ambas. Esta limitación pudiera ser salvada con el empleo del Holmio-166 como radioisótopo con uso terapéutico, donde se emplea como agente de planificación partículas cargadas con el propio Holmio-166⁸⁸.

En nuestro estudio los cálculos de actividad se han basado en la información obtenida de la gammagrafía planar tras la infusión intraarterial de ^{99m}Tc -MAA.

Con los datos disponibles en la actualidad se puede establecer como cierta la premisa que el grado de respuesta y con ello la supervivencia global, aumentan con dosis altas absorbidas por el tumor^{83,88}. Sigue siendo necesario alcanzar un equilibrio entre dosis elevadas en tumor y dosis “seguras” absorbidas por el no tumor.

6. ESTUDIO DE LA DOSIS ABSORBIDA EN PULMONES

Una de las complicaciones potenciales de la radioembolización es la neumonitis rádica, que se puede provocar cuando existe un shunt hepato-pulmonar elevado superando el umbral del 20% con dosis absorbidas en pulmón de 30 Gy en tratamientos únicos o bien 50 Gy como dosis acumulada. Estos parámetros se consideran como contraindicaciones a la radioembolización.

Los c culos de cuantificación de los shunts hepato-pulmonar se realizan a partir de la información obtenida de la gammagrafía planar. Es conocida la tendencia a la sobreestimación de estos c culos a partir de los datos gammagráficos. Se ha demostrado una mayor exactitud con el empleo del SPECT-TC⁶³.

Los umbrales de dosis tóxicas para el pulmón se han extrapolado de los estudios realizados con Radioterapia de Haz Externo (External Beam Radiation Therapy o EBRT de sus siglas en inglés) o con microesferas de resina, no con microesferas de vidrio⁹¹.

La propia angi genesis e hipervascularización del hepatocarcinoma genera cortocircuitos arterio-venosos que pueden traducirse en el paso de microesferas desde el hígado

al pulmón. A mayor carga tumoral mayor es la cuantía de estos cortocircuitos. También es posible esta comunicación cuando existe invasión vascular tumoral^{92,93}.

La contraindicación absoluta por riesgo de neumonitis rádica está en entredicho. Existen estudios que incluyen tratamientos de pacientes con porcentajes de depósito en pulmón superiores al 20% y dosis absorbidas en pulmón por encima de los 30 Gy (incluso alcanzando los 100 Gy) sin que se hayan producido efectos adversos significativos^{91,92,94}. Existe la tendencia, la cual compartimos, que la existencia de shunt pulmonar elevado debiera considerarse como un factor de riesgo más y una contraindicación relativa. La dosis pulmonar absorbida va a depender tanto del porcentaje de shunt pulmonar calculado como de la actividad administrada total^{91,92}.

La dosis mediana absorbida por los pulmones en nuestra serie es 5,6 Gy, valor similar a lo reportado por otras series de pacientes como Ho *et al.* (3Gy)⁶⁵ y Salem *et al.* (8,8 Gy)⁶⁹, muy por debajo de las cifras de riesgo establecidas.

Hemos observado, aunque sin significación estadística, que conforme se incrementa la dosis absorbida en pulmón disminuye el tiempo mediano de progresión y la supervivencia, y que pudiera estar en relación con la relación entre la agresividad del tumor y la existencia de shunts hepato-pulmonares.

7. ESTUDIO DE LA RAZÓN TUMOR / NO TUMOR Y TRACTO GASTROINTESTINAL

Ni la razón T/NT ni el depósito en el tracto gastrointestinal han mostrado significación en nuestro estudio frente al tiempo de progresión de enfermedad y/o supervivencia global. No son criterios que se valoren en la literatura para determinar grados de supervivencia.

En nuestra serie hemos observado una mejoría tanto en PE como en SG de los pacientes con razón T/NT elevados frente a pacientes con razón más ajustada. Sin embargo, no existieron diferencias entre las medianas entre las agrupaciones realizadas según ratios (R 3-4 y $R > 4,5$). La mayor ratio T/NT implica un mayor grado de hipervascularización tumoral y en teoría mayor depósito de microesferas caradas con Y90 respecto al hígado no tumoral. Esto debiera traducirse en dosis elevadas en tumor y en menor número de efectos adversos.

El cálculo del porcentaje de actividad recibida por el tracto gastrointestinal no es una medida obtenida de forma rutinaria dentro de los protocolos existentes en la literatura. Nosotros la hemos incluido por el convencimiento que pudiera ser de utilidad en la detección de fugas hepato-entéricas no objetivadas con otras técnicas de imagen. Su detección obligaría a una revisión más exhaustiva de las posibles arterias hepatófugas que evitase complicaciones.

8. ESTUDIO DEL CHILD-PUGH Y ESTADIO DEL BARCELONA CLINIC LIVER CANCER

BCLC

Los pacientes de nuestra serie BCLC B y C presentaron resultados similares en cuanto al tiempo de progresión de enfermedad.

Salem *et al.*⁶⁹ presentaron cifras de progresión de enfermedad en pacientes BCLC C similares a las nuestras, aunque difirieron en los pacientes con BCLC B. En nuestra serie no incluimos pacientes en estadio BCLC A.

Teniendo en cuenta el estadio tumoral BCLC para la estratificación de la supervivencia, obtenemos resultados inferiores respecto a los descritos por Salem *et al.* en su serie más larga⁵⁴ en el estadio B (18,6 meses Vs 25 meses) y en estadio C (8,8 meses Vs 15 meses), pero similares a los datos aportados por otras grandes series como las de Hilgard *et al.*⁶⁸ (16,4 meses BCLC B), Mazzaferro *et al.*⁹⁵ (18 meses BCLC B y 13 meses BCLC C), Meyer *et al.*⁶⁷ (12,4 meses BCLC B y 6,1 meses BCLC C), Abdallah *et al.*⁷⁰ (13,1 meses BCLC B y 11,2 meses BCLC C) o el mismo Salem *et al.* en una serie anterior⁶⁹ (17,2 meses BCLC B y 7,3 meses para BCLC C).

Obtuvimos resultados de supervivencia dentro de los esperables según las guías de la Sociedad Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y por la Asociación Europea para Estudio del Hígado (EASL)^{15,54}.

En general existe mayor variabilidad en cifras de supervivencia en pacientes englobados dentro del grupo BCLC B. Se trata de un grupo de pacientes más heterogéneos. Bolondi *et al.* plantean la necesidad de crear una subclasificación dentro de este conjunto de pacientes para facilitar la toma de decisiones terapéuticas, incluyendo a la RETA en alguno de estos subgrupos⁹⁶.

El tratamiento estándar en pacientes dentro del estadio BCLC C continua siendo el Sorafenib (EASL 2018 y NCCN 2019), aunque existen datos acerca de una mejor tasa de respuesta tumoral, mejor tolerancia clínica y calidad de vida de la RETA frente al Sorafenib^{59,77,86}.

El empleo de RETA frente a la QETA en pacientes con HCC no resecable y no subsidiario de ablación (BCLC B y/o C) muestra una eficacia similar en términos de supervivencia y de progresión de enfermedad, aunque la RETA mejora en perfil de seguridad y económico^{32,97}.

Child-Pugh

Las diferencias entre las medianas de tiempo hasta la PE fueron notables, aunque no significativas, entre agrupación de pacientes CP A (6,7 meses) y pacientes CP B (3,2 meses). Nuestros datos son inferiores de los presentados por Salem *et al.* (10,8 meses CP A y 8,4 meses CP B)⁶⁹.

La estratificación de nuestros pacientes por grupos CP en relación con la supervivencia resultó estadísticamente significativa en el grupo CP A frente al grupo CP B (CP A: 17,2 meses y CP B: 5,1 meses), siendo un CP B un factor pronóstico negativo para la mortalidad. Estos datos son similares a los reportados por otros autores: Garin *et al.*⁸⁵ (CP A: 24,5 meses, CP B: 18 meses), Hilgard *et al.*⁶⁸ (CP A: 17,2 meses, CP B: 6 meses), Abdallah *et al.*⁷⁰ (CP A: 16,5 meses, CP B: 10,1 meses) o Salem *et al.*⁶⁹ (CP A: 17,2 meses, CP B: 7,7).

En nuestra serie no se ha realizado ningún tratamiento con RETA a pacientes con estadio funcional hepático CP C, si bien existen datos en la literatura de tratamiento en este tipo de pacientes, incluso tratamientos de “downstaging” como paso previo al trasplante hepático pese al riesgo de descompensación hepática, con excelentes resultados de supervivencia a 5 años^{54,98}.

9. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES

Extensión

Los tumores con extensión < 50% del volumen hepático total son en general menos agresivos y las posibilidades de poder recibir dosis efectivas es mayor, en nuestra serie el tiempo hasta la PE fue mayor respecto a los tumores con extensión > 50%, aunque sin hallar diferencias significativas.

En cuanto a la estratificación de supervivencia según extensión tumoral, múltiples series han obtenido datos de menor supervivencia en aquellos casos en los que la extensión tumoral es mayor al 25 o 50%^{67,70,81,86}, atribuyendo estos resultados a que si el tumor se extiende más allá del 50% del volumen hepático total, el remanente hepático sano y funcional puede ser escaso y producir una descompensación hepática precoz⁷⁰.

En nuestra serie no se confirman estos datos, ya que obtenemos una mediana de supervivencia mayor en aquellos pacientes con extensión tumoral superior al 50%, a pesar de no ser significativo, pero podría deberse a que únicamente 7 pacientes pertenecen a este grupo del total de la muestra, de los cuales a 4 de ellos se les trató en dos tiempos, pudiendo administrar mayor dosis a tumor y evitando descompensación hepática.

Tipo

En lo que respecta a tiempo mediano de PE en los distintos tipos tumorales no se observan diferencias significativas.

Si bien, en el análisis de estratificación de supervivencia, sí que observamos unos datos similares a los obtenidos por Meyer *et al.* en su serie⁶⁷, obteniendo como hemos podido observar mejores resultados de supervivencia en los pacientes con tumor oligofocal / multifocal, y menor supervivencia en los pacientes con tumores infiltrantes, si bien no han resultado estadísticamente significativos.

Los tumores infiltrativos están asociados con un peor pronóstico que los subtipos nodulares dada su mayor agresividad. A pesar de ser considerada una contraindicación relativa al tratamiento no debemos descartar esta opción terapéutica en estos pacientes siempre y cuando se pueda aplicar la RETA de forma segura⁷⁰. Así lo ha demostrado el estudio realizado por Nisiewicz *et al.* en el que se ha observado un incremento significativo de supervivencia media en aquellos pacientes con tumores infiltrativos tratados con RETA frente al grupo tratado con terapia sistémica o medidas paliativas⁹⁹.

Localización

Hemos observado mejores resultados en cuanto a tiempo hasta la PE en pacientes con tumores de localización unilobar, aun sin existir diferencias con respecto a los de afectación bilobar que se les considera de entrada de mayor agresividad.

Meyer *et al.*⁶⁷ o Helmberger *et al.*⁸¹, describen cifras de supervivencia mayores en pacientes con distribución unilobar. En nuestra serie no hemos encontrado diferencias significativas en términos de supervivencia.

Tamaño

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según agrupaciones de tamaño tumoral, ni en cuanto a tiempo hasta la PE ni en cuanto a supervivencia. Pacientes con tumores > 8 cm sí que presentaron cifras peores de supervivencia (sin significación), atribuible a su mayor agresividad y menor posibilidad de recibir dosis efectivas^{75,100}.

10. ESTUDIO DE LA TROMBOSIS PORTAL Y FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS

Trombosis portal

La presencia o no de trombosis portal no tuvo incidencia en nuestra serie con las cifras de tiempo hasta la PE. Resultados coincidentes con los estudios de Hilgard *et al.*⁶⁸ y el de Abdallah *et al.*⁷⁰.

A pesar de observarse más del doble de mediana de supervivencia en pacientes sin trombosis portal frente a aquellos que sí la presentaban previa al tratamiento con RETA, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, lo que hace presuponer que la referida invasión vascular no va a limitar el efecto terapéutico de la misma. Este dato coincide con los aportados por los grupos de Garin *et al.* y Mazzaferro *et al.*^{89,95}. Este último grupo sí que encontró diferencias estadísticamente significativas en un artículo posterior, en el que clasificaban a los pacientes según el grado de trombosis portal, realizando un score pronóstico para predecir la respuesta a la RETA con ésta y otras variables que influían en la supervivencia¹⁰¹. Otros estudios, han obtenido la supervivencia mediana según el tipo de TP: rama, tronco principal o mixta, siendo de 10, 4,4 y 3,2 meses respectivamente, por lo que podemos deducir que el grado de invasión vascular influye decisivamente en la supervivencia del paciente y no sólo la existencia de esta¹⁰².

El pequeño tamaño de las microesferas de vidrio evita la isquemia de la macrovascularización hepática, que favorece el mantenimiento de la función hepática¹⁰³ y permite el tratamiento en pacientes con flujo portal comprometido.

La eficacia y seguridad de la RETA en pacientes con trombosis portal asociada, hace que se plantee como terapia de primera línea en estos pacientes, que sin tratamiento alternativo su pronóstico es sombrío¹⁰³. Con la RETA conseguimos prolongar tiempo hasta la PE y cifras de supervivencias. Existen descritos casos de reducción de estadio tumoral (“downstaging”) en pacientes con HCC con trombosis portal^{102,104}.

Fístulas arteriovenosas

En nuestro estudio hemos observado diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a supervivencia se refiere, en pacientes sin FAV y aquellos pacientes con FAV presente. Estos hallazgos podrían estar en relación con mayor probabilidad de fallo hepático, menor depósito de microesferas en el área tumoral a tratar debido al shunt arterioportal existente, o bien, a una hipotética mayor probabilidad de diseminación tumoral¹⁰⁵.

La presencia de FAV puede ser objeto de complicaciones a nivel terapéutico, habiéndose descrito fugas en pacientes tratados con QETA, siendo también posible que se presenten fugas en tratamientos con RETA cuando el diámetro del shunt

sea superior a las 20-60 μm de diámetro de las microesferas^{93,106}. También podemos observar complicaciones en el seguimiento de estos pacientes, derivadas de la existencia de FAV, como son: el desarrollo de hipertensión portal, ascitis, sangrado de varices esófago-gástricas o encefalopatía hepática, que pueden comprometer la vida del paciente¹⁰⁵. En nuestra serie un paciente con FAV fallece por sangrado de varices esofágicas.

Se ha relacionado la existencia de FAV con casos de trombosis venosa¹⁰⁶. En nuestra serie 8 pacientes con FAV pretratamiento también presentaban trombosis portal.

11. ESTUDIO DE LOS VALORES ANALÍTICOS PRE-TRATAMIENTO

En este apartado, vamos a describir cómo afectan los valores analíticos de función hepática, coagulación y marcadores tumorales tanto a la PE como a la SG. El estado funcional hepático pre-terapéutico se determinó analíticamente mediante los siguientes parámetros: GOT (o AST) y GPT (o ALT) como indicadores de daño tisular, bilirrubina y GGT como indicadores de función *detox* y la albúmina como parámetro funcional de síntesis¹⁰⁷. También se determinó el INR para valorar el estado coagulatorio de los pacientes previo a la intervención y la alfafetoproteína como marcador tumoral.

Bilirrubina

Se ha observado una drástica caída en el tiempo de PE y en la SG en pacientes con cifras de bilirrubina superiores a los 2 mg/dL. Las determinaciones analíticas de bilirrubina se han comportado como un factor de riesgo independiente tanto para la PE como para la SG, multiplicando por 4,8 y por 52 el riesgo de PE y *exitus* respectivamente.

Otros autores han demostrado esta asociación, no solo con la RETA, sino también con otras técnicas de terapia locorregional, ya que la bilirrubina es un biomarcador de funcionalidad hepática, por lo que valores elevados de la misma van a implicar una funcionalidad residual hepática deteriorada y

por tanto mayor riesgo de mortalidad en este tipo de pacientes^{69,108}.

Más recientemente se ha demostrado la relación del índice AL-BI (albúmina-bilirrubina) con la supervivencia por terapia locorregional con RETA, mostrándose como factor independiente para lograr una prolongada supervivencia. Índices AL-BI más bajos se relacionan con una respuesta más favorable a las terapias locorregionales⁸⁶.

Transaminasas

Valores elevados tanto de GOT como de GPT, van a estar implicados en un peor pronóstico, tanto en lo que se refiere a progresión de enfermedad como a mortalidad, siendo en nuestra muestra estadísticamente significativa la correlación de niveles elevados de GOT pre-terapia y mortalidad, no así el resto de las variables. Estos parámetros están relacionados con daño tisular, por lo que, a mayores niveles de transaminasas, mayor será la severidad del daño y menor será su funcionalidad, y por lo tanto mayor riesgo de fallo hepático.

Estos hallazgos estarían en relación con lo documentado por Zu *et al.*, en su estudio observaron que la mortalidad en pacientes con función hepática comprometida previa al tratamiento dependía más de la cirrosis hepática subyacente que de la propia progresión tumoral¹⁰⁰.

GGT

Se observó una tendencia a presentar mejores resultados de supervivencia en pacientes con niveles bajos de GGT (por debajo de los niveles de referencia). No se identificó esta tendencia en referencia a los tiempos de progresión de enfermedad. Se vuelve a refrendar que la función hepática es determinante en los tiempos hasta progresión y en la supervivencia.

Albúmina

Las cifras de albúmina en pacientes con HCC pueden mostrarse bajas, bien en relación con el estado nutricional del paciente como por la propia disfunción hepática. Ambas situaciones asocian cifras más elevadas de mortalidad en estos pacientes¹⁰⁹.

Sin existir diferencias significativas, sí que se ha observado en los pacientes de nuestro estudio, que cifras de albúmina por debajo de los límites normales (<3,5 g/dL) se asocian con menor tiempo hasta progresión de enfermedad y mayor mortalidad. Esta relación se acrecienta cuando los valores de albúmina fueron inferiores a los 2,8 g/dL. Otros autores refrendan esta incidencia de la albúmina tras tratamientos de pacientes con HCC (Salem *et al.*, Zu *et al.*, Carr *et al.* o Giannini *et al.*)^{69,100,108,110}.

Alfafetoproteína

El marcador tumoral AFP ha sido identificado como predictor de agresividad tumoral y presencia de invasión vascular, por lo que valores elevados de AFP se relacionan con progresión de enfermedad, tal y como muestra en su estudio de Tabone *et al.*⁸³.

Los pacientes de nuestra serie con valores > 100 ng/mL multiplicaban por 2,6 el riesgo de progresión de enfermedad en comparación a pacientes con cifras inferiores. Las cifras de alfafetoproteína se comportaron como un factor de riesgo independiente para la PE.

Como resultado paradójico observamos que pacientes con cifras de AFP > 100 ng/mL mostraron, aun sin existir diferencias estadísticamente significativas, una mediana de supervivencia por encima de pacientes con valores inferiores. La relación directa entre cifras de alfafetoproteína elevadas (> 200 ng/mL) y la mortalidad se muestran en los estudios de Salem *et al.* y de Giannini *et al.*^{69,110}.

12. ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS VALORES ANALÍTICOS

Es habitual que los valores de funcionalidad hepática (bilirrubina, transaminasas y albúmina) empeoren de forma temporal tras la RETA, hecho que ha sido observado en los controles analíticos de pacientes de nuestra serie, en sintonía con los datos presentados por Rül *et al.* y Mosconi *et al.*^{52,107}. Las cifras de AFP muestran una secuencia dinámica equiparable a las cifras de parámetros funcionales, y que puede responder a la necrosis inicial generada seguido de un mayor o menor grado de respuesta.

13. ESTUDIO DEL VALOR PRONÓSTICO DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Tan solo los valores de bilirrubina al mes del tratamiento y los valores de AFP a los 3 y 6 meses post RETA mostraron significación estadística en la detección de progresión de la enfermedad. Por otra parte las determinaciones seriadas de bilirrubina al mes, tres y seis meses, los valores de GOT a los 6 meses y los valores de albúmina al mes de la RETA mostraron significación respecto a la supervivencia de los pacientes.

El descenso post-terapia de los valores de la AFP se ha correlacionado con una mejor supervivencia y una mejor respuesta por imagen (EASL), constituyéndose, como fue el caso de nuestra serie como herramienta útil en la predicción de progresión de la enfermedad^{103,111}. Los valores de bilirrubina se han constituido como índice con valor pronóstico en cuanto al riesgo de mortalidad post-tratamiento.

14. ESTUDIO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DERIVADOS DEL TRATAMIENTO

El efecto secundario, que no complicación, más frecuente tras la radioembolización es el llamado “síndrome post-radioembolización”. Se presenta hasta en un 50% de los pacientes tratados, y su sintomatología más común es un cuadro de astenia, náuseas, vómitos, disconfort abdominal, fiebre y anorexia. Tiene una duración limitada en el tiempo (entre los 15 y 30 días del tratamiento) y su manejo rara vez precisa medidas diferentes a las sintomáticas. La mínima isquemia arterial generada con la RETA, hace que la intensidad de este síndrome post-radioembolización sea mucho menor que la que aparece en otras técnicas locorreregionales que basan su efecto terapéutico en la isquemia arterial (pe: QETA)^{52,70,76,112}. La duración de este síndrome está en relación con el hecho que el 90% de la radiación administrada se libera en los primeros 11 días. Nuestro protocolo post-RETA ha incluido la dispensación de una tanda decreciente de corticoesteroides junto a inhibidores de la bomba protónica durante los quince días posteriores al tratamiento.

Los pacientes de nuestra serie mostraron una incidencia dentro de los límites esperados y en todos ellos la sintomatología fue leve y transitoria.

Ninguno de nuestros pacientes presentó complicaciones derivadas del depósito no deseado de las microesferas de vidrio, ya fuera en pulmón (neumonitis radica) como en tracto gastrointestinal (ulceraciones). Esta incidencia nula es debido a las medidas estrictas llevadas a cabo durante la planificaci3n de tratamiento en pro de conseguir tratamientos seguros a la vez que eficaces.

Las cuantificaciones con gammagrafía de los shunts hepatopulmonares realizadas tras la infusi3n de los ^{99m}Tc -MAA, permite estimar el riesgo de neumonitis. El hecho de que los datos de gammagrafía sobrestiman la captaci3n pulmonar, junto a los datos de tolerancia con dep3sito de dosis superiores a los umbrales establecidos con microesferas de vidrio hace que la neumonitis se haya convertido en una complicaci3n anecd3tica⁶⁸.

Las ulceraciones gastrointestinales son complicaciones mas frecuentes que los casos de neumonitis radica. Pueden constituirse en cuadros clínicos graves con perforaci3n asociadas. Las lceras radicas se inician en la superficie serosa (de fuera a adentro), haciéndolas en ocasiones refractarias al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones e invisibles al estudio endosc3pico. La severidad del cuadro clínico puede derivar en intervenciones quirúrgicas. La identificaci3n de microesferas cargadas con Y90 en las piezas histol3gicas será demostrativa de la relaci3n causa-efecto de la radioembolizaci3n^{52,113}.

Se ha descrito una mayor incidencia de ulceraciones gastrointestinales con el empleo de microesferas de resina. La infusión de una mayor cuantía de microesferas (del orden de 50 veces superior a las de vidrio) favorece la saturación del lecho arterial con el consiguiente riesgo de reflujo y depósitos no deseados⁶⁸. Se considera que la causa de las úlceras es compartida entre la lesión directa generada por la irradiación y la embolización de las pequeñas arteriolas.

Consideramos como relevantes las siguientes actuaciones realizadas en los pacientes de nuestra serie, que han contribuido a no presentar ninguna complicación derivada de la embolización no deseada en tracto gastrointestinal: la realización concomitante de estudios de SPECT-TC en el momento de la planificación con ^{99m}Tc-MAA (que aumenta la sensibilidad de detección de fugas extrahepáticas), la cuantificación gammagráfica porcentual en territorio intestinal, el estudio pormenorizado y escrupuloso de la vascularización hepática durante las arteriografías de planificación para el despistaje de arterias hepatófugas, la política inicial mantenida de mantener un umbral bajo en la decisión de llevar a cabo embolizaciones arteriales profilácticas de arterias hepatófugas, junto al hecho del empleo de las microesferas de vidrio. Conforme hemos ganado en experiencia con el procedimiento de radioembolización las embolizaciones de arterias hepatófugas se han reducido considerablemente.

Otras complicaciones derivadas de la RETA la constituyen las lesiones del árbol biliar, con incidencias bajas (< 10%) y habitualmente sin repercusiones clínicas⁵². La complicación más frecuente interesa a la vesícula biliar. El origen proximal de la arteria cística en el trayecto de la arteria hepática derecha (origen más frecuente), hace que quede expuesta a la radiación en casos de tratamientos lobares derechos. Si existe paso de microesferas de Y90 a través de la arteria cística existe riesgo de colecistitis rádica (con baja repercusión clínica). Cuando la infusión de microesferas de Y90 se prevea realizarla en la arteria hepática derecha proximal a la arteria cística, la decisión de embolizarla o no se debe basar en el resultado del estudio de SPECT-TC realizado tras la infusión de los ^{99m}Tc-MAA. Si la captación de las paredes vesiculares se equipara en intensidad a la mostrada por el tumor, la arteria cística hay que evitarla en el momento de la infusión de las microesferas de Y90. La arteria cística la evitamos reposicionando el microcatéter distal a su origen o bien mediante embolización. Nosotros hemos utilizado ambos métodos y cuando se ha decidido embolizarla se han empleado coils. Con la embolización de la arteria cística el paciente se expone a una colecistitis de origen isquémico, aunque se ha demostrado la escasa repercusión clínica de este cuadro, debido probablemente a la vascularización vicariante de las paredes de la vesícula a través de ramas arteriales peritoneales procedentes de ramas de la arteria gastroduodenal o bien de la arteria mesentérica superior.

La complicación más temida en la radioembolización es el daño hepático inducido por radiación (REILD), que en general muestra una incidencia baja (0-5%) pero se trata de una complicación potencialmente mortal^{114,115}. En pacientes con hepatocarcinoma los factores de riesgo principales son la propia cirrosis hepática, el tratamiento de volúmenes hepáticos pequeños y el aumento basal de las cifras de bilirrubina sérica^{82,116}.

El cuadro de REILD aparece en los tres primeros meses post-tratamiento y hay que sospechar de su existencia cuando se presenta un deterioro de la función hepática sin evidenciar una progresión tumoral ni una obstrucción biliar. Clínicamente se caracteriza por la aparición de una ascitis con ictericia, acompañado de una elevación de las cifras de bilirrubina sérica y de las cifras de transaminasas (> 5 veces los valores de referencia)¹¹⁶. El origen de esta complicación se establece en una respuesta inadecuada o inesperada del parénquima no tumoral a la radiación. La mayoría de las ocasiones evoluciona a un cuadro subagudo o crónico, aunque las formas agudas y severas pueden derivar en un desenlace fatal. El resultado de las biopsias traducen un cuadro de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), con congestión sinusoidal que afecta a áreas perivenulares, atrofia focal hepatocitaria por isquemia, trombosis con áreas de necrosis periférica, fibrosis perivenular así como colestasis periportal⁵². El tratamiento en los casos severos debe incluir los diuréticos (riesgo de azoemia y síndrome hepatorenal), las paracentesis diarias y limitadas y el empleo de

corticoides con el propósito de reducir la congestión. Existe una baja evidencia en terapias profilácticas, las cuales han incluido el uso de pentoxifilina, heparina de bajo peso molecular y ácido ursodesoxicólico. No existe un tratamiento etiológico disponible¹¹⁶.

La incidencia de REILD en los pacientes de nuestra serie se equipara al de otras series^{54,117}, y dentro de la incidencia media establecida del 0-5%. Tuvimos un solo caso de REILD (1,9%), considerado previo al tratamiento como paciente de riesgo. Elevada carga tumoral, distribución multifocal y bilobar, trombosis portal asociada y que en los 6 meses previo al tratamiento con RETA se había sometido a dos tratamientos con QETA. La cifra de bilirrubina basal era de 2 mg/dl y el valor de AFP superaba los 20000 ng/dl. Se planificó un tratamiento bilobar secuencial empezando el tratamiento por el lóbulo derecho que mostraba mayor carga tumoral. El volumen blanco (lóbulo derecho) fue de 570,5 cc y el volumen tumor de 285 cc, para un volumen hepático global de 1305 cc. En el estudio gammagráfico tras infusión lobar derecha de 3,9 mCi ^{99m}Tc-MAA, se obtuvo una razón T/NT de 7 y un shunt hepatopulmonar de 9%. La dosis estimada en tumor fue de 245 Gy, la dosis estimada en parénquima no tumor fue de 35 Gy, tras el cálculo de una actividad a administrar de 1,81 GBq. La dosis absorbida por el pulmón fue de 6,6 Gy y empleamos un vial de 15 GBq. No hubo discordancia entre las imágenes gammagráficas post ^{99m}Tc-MAA y las imágenes de Bremsstrahlung post-RETA. A los cinco días post-tratamiento reingresó en el hospital con un

cuadro de ascitis e ictericia con incremento de cifras de bilirrubina sérica (6 mg/dl). No pudo completarse el tratamiento según el plan previsto. El deterioro clínico fue progresivo y falleció a los treinta días tras el tratamiento con RETA.

15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, que condiciona la posibilidad de pérdida de datos de los pacientes (como fue el caso de los valores analíticos post-procedimiento).

El tamaño muestral es pequeño al tratarse de un estudio realizado en un solo centro y sobre un procedimiento terapéutico poco extendido en el momento del periodo de estudio. La inclusión de un mayor número de pacientes probablemente permitiría la obtención de mayor significación estadística de las diferentes variables estudiadas.

Por último, el periodo de estudio ha abarcado los primeros años de empleo de la radioembolización en nuestro centro como arma terapéutica en pacientes con hepatocarcinoma. Los inevitables periodos de aprendizaje tanto de la propia técnica, como de la estrategia de integración del procedimiento en los protocolos intrahospitalarios pueden haber tenido influencia en los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

1. La radioembolización es una terapia locorregional intraarterial eficaz y segura en el tratamiento de pacientes afectos de hepatocarcinoma.
2. La selección de candidatos para radioembolización ha de realizarse de forma individualizada y en un entorno multidisciplinar, al ser múltiples las variables a considerar que aseguren la eficiencia del tratamiento.
3. La ausencia de efecto embolizante de la radioembolización con microesferas de vidrio, hace que se pueda indicar en pacientes con flujo portal comprometido (trombosis portal).
4. Dentro del sistema de estadiaje del BCLC, la radioembolización se ha utilizado más frecuentemente en pacientes con estadios intermedio y avanzado (B y C). El desarrollo del propio tratamiento ha hecho que se emplee en pacientes con estadio más precoces, como neoadyuvancia a la cirugía (resección o trasplante hepático) o como tratamiento único.
5. Los factores que predicen una progresión de la enfermedad precoz tras el tratamiento con radioembolización hepática son los tumores de tipo bilobar, pacientes con función hepática alterada (valores de bilirrubina superior a 2) y marcadores tumorales

elevados (alfafetoproteína), así como pacientes a los que se les administre una dosis tumoral inferior a 150 Gy.

6. La determinación de las cifras de bilirrubina previo y transcurrido un mes de tratamiento y las determinaciones de valores de alfafetoproteína transcurridos tres y seis meses de la radioembolización, puede considerarse como factores analíticos predictores de progresión de enfermedad.
7. Se preveen cifras de supervivencia superiores en pacientes tratados con buena función hepática, en aquellos que no presentes fistulas arteriovenosas y en aquellos pacientes donde se les pueda administrar dosis en tumor superiores a los 150 Gy.
8. Se pueden considerar como factores analíticos predictivos de mortalidad todas las determinaciones de bilirrubina elevadas, tanto antes como después del tratamiento; las determinaciones elevadas del enzima GOT realizadas a los seis meses, así como las determinaciones disminuidas de la albúmina al mes del tratamiento.
9. La incidencia de efectos secundarios y complicaciones en nuestra serie ha sido baja y dentro de los porcentajes esperados.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
- (2) Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450-62.
- (3) Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc).* 2021;156(9):463.e1-30.
- (4) McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13.
- (5) Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog.* 2017;16:1.
- (6) Mittal S, El-Serag H. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47 Suppl (0):S2-6.
- (7) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of

incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

(8) Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893-917.

(9) REDECAN. Estimaciones de la incidencia del cáncer de España, 2021. 2021; Disponible en: https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2021.pdf.

(10) SEOM. Las cifras del cáncer en España. SEOM 2020. Disponible en: [Cifras del cancer 2020.pdf \(seom.org\)](#)

(11) Mysore KR, Leung DH. Hepatitis B and C. Clin Liver Dis 2018;22(4):703-22.

(12) Plummer M, Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health. 2016;4(9):e609-16.

(13) Ringehan M, Mc Keating JA, Protzer U. Viral Hepatitis and Liver cancer. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017;372(1732):20160274.

(14) Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2014;384(9959):2053-63.

- (15) European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepat.* 2012;56(4):908-43.
- (16) Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2009;136(1):138-48.
- (17) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
- (18) Dugum M, McCullough A. Diagnosis and Management of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(2):109-16.
- (19) Ramadori P, Cubero F, Liedtke C, Trautwein C, Nevzorova Y. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: Adding Fuel to the Flame. *Cancers (Basel).* 2017;9(10):130.
- (20) Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver.* 2017;11(2):173-88.

(21) Augustin S, Graupera I, Caballeria J. Hígado graso no alcohólico: una pandemia poco conocida. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(12):542-8.

(22) Koo S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19(3):210-5.

(23) European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepat*. 2016;64(6):1388-402.

(24) Cunha V, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho K, Lins-Kusterer L. Metformin in the prevention of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A systematic review. *Ann Hepatol*. 2019;19(3):232-7.

(25) Wu HC, Santella R. The Role of Aflatoxins in Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon*. 2012;12(10 HCC):e7238.

(26) Kew MC. Aflatoxins as a Cause of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015;22(3):305-10.

(27) Sastre J, Díaz-Beveridge R, García-Foncillas J, Guardesoño R, López C, Pazo R, et al. Clinical guideline SEOM:

hepatocellular carcinoma. Clin Transl Oncol. 2015;17(12):988-95.

(28) 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. Med Clin (Barc). 2016;146(11):511.e1-22.

(29) Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garpis N, Spartalis E, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. World J Gastroenterol. 2017;23(29):5282-94.

(30) Schwartz JM, Carithers RL, Sirlin CB. Clinical features and diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. [Monografía en Internet] UpToDate; 2021. Disponible en: www.uptodate.com

(31) Chang PE, Ong WC, Lui HF, Tan CK. Epidemiology and Prognosis of Paraneoplastic Syndromes in Hepatocellular Carcinoma. ISRN Oncol. 2013;2013:684026.

(32) Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68(2):723-50.

- (33) Balogh J, 3rd DV, Asham EH, Gordon S, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular Carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016;3:41-53.
- (34) Bellissimo F, Pinzone MR, Cacopardo B, Nunnari G. Diagnostic and therapeutic management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12003-21.
- (35) Crocetti L. Toward Final Rescue of Contrast-enhanced US for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. 2020;294(2):340-1.
- (36) Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol*. 2018;101:72-81.
- (37) Osho A, Rich NE, Singal AG. Role of imaging in management of hepatocellular carcinoma: surveillance, diagnosis, and treatment response. *Hepatoma Res*. 2020;6:55.
- (38) Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):401-21.

(39) Sharma B, Martin A, Zerizer I. Positron emission tomography-computed tomography in liver imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2013;34(1):66-80.

(40) Erhamamci S, Aslan N. Comparative Findings Between ^{68}Ga -PSMA and ^{18}F -FDG PET/CT for Hepatocellular Carcinoma. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2020;29(3):135-138.

(41) García Vicente AM, Martín-Comín J, Soriano-Castrejón AM. *Tratado de Medicina Nuclear en la práctica clínica*. 3ª ed.: Grupo Aula Médica; 2019.

(42) Sabet A, Ahmadzadehfar H, Bruhman J, Sabet A, Meyer C, Wasmuth JC, et al. Survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with ^{90}Y -microsphere radioembolization. Prediction by ^{18}F -FDG PET. *Nuklearmedizin*. 2014;53(2):39-45.

(43) Kornberg A, Freesmeyer M, Bärthel E, Jandt K, Katenkamp K, Steenbeck J, et al. ^{18}F -FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transplant*. 2009;9(3):592-600.

(44) Jadvar H. Hepatocellular carcinoma and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: potential role of other positron emission tomography radiotracers. *Semin Nucl Med*. 2012;42(4):247-54.

(45) Kunikowska J, Cieślak B, Gierej B, Patkowski W, Kraj L, Kotulski M, et al. [⁶⁸Ga]Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: a novel method for imaging patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(3):883-92.

(46) Ho C, Yu SCH, Yeung DWC. ¹¹C-Acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med*. 2003;44(2):213-21.

(47) Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150(4):835-53.

(48) Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

(49) Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391(10127):1301-14.

(50) Wang EA, Stein JP, Bellavia RJ, Broadwell SR. Treatment options for unresectable HCC with a focus on SIRT with Yttrium-90 resin microspheres. *Int J Clin Pract*. 2017;71(11).

(51) Reguera-Berenguer L, Orcajo-Rincón J, Rotger-Regí A, Matilla-Peña AM, Echenagusía-Boyra M, Pérez-Pascual R, et al. Downstaging de carcinoma hepatocelular bilobar tras radioembolización con microesferas de ⁹⁰Y como puente al

trasplante hepático. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017;36(5):329-32.

(52) Mosconi C, Cappelli A, Pettinato C, Golfieri R. Radioembolization with yttrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: role and perspectives. *World J Hepatol.* 2015;7(5):738-52.

(53) Rich NE, Yopp AC, Singal AG. Medical Management of Hepatocellular Carcinoma. *J Oncol Pract.* 2017;13(6):356-64.

(54) Salem R, Gabr A, Riaz A, Mora R, Ali R, Abecassis M, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology.* 2018;68(4):1429-40.

(55) Kallini JR, Gabr A, Salem R, Lewandowski RJ. Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Adv Ther.* 2016;33(5):699-714.

(56) Sposito C, Mazzaferro V. The SIRveNIB and SARAH trials, radioembolization vs. sorafenib in advanced HCC patients: reasons for a failure, and perspectives for the future. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018;7(6):487-9.

(57) Bangaru S, Marrero JA, Singal AG. Review article: new therapeutic interventions for advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):78-89.

(58) Kudo M, Han K, Ye S, Zhou J, Huang Y, Lin S, et al. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver Cancer*. 2020;9(3):245-60.

(59) Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1624-36.

(60) TheraSphere™ Y-90 Glass Microspheres Brief Summary. Indications, Safety, and Warnings. Disponible en: www.bostonscientific.com

(61) Borggreve AS, Landman AJEMC, Vissers CMJ, De Jong CD, Lam MGEH, Monninkhof EM, et al. Radioembolization: Is Prophylactic Embolization of Hepaticocentric Arteries Necessary? A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(5):696-704.

(62) Hamami ME, Poeppel TD, Müller S, Heusner T, Bockisch A, Hilgard P, et al. SPECT/CT with ^{99m}Tc-MAA in radioembolization with ⁹⁰Y microspheres in patients with hepatocellular cancer. *J Nucl Med*. 2009;50(5):688-92.

(63) Spyridonidis T, Papathanasiou N, Spyridonidis J, Ntzoumani C, Spyropoulou D, Katsanos K, et al. 90 Y-microsphere radioembolization: The method, clinical evidence and perspective. *Hell J Nucl Med.* 2020;23(3):330-8.

(64) Kao Y, Steinberg JD, Tay Y, Lim GK, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 1: diagnostic reporting. *EJNMMI Res.* 2013;3(1):56.

(65) Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Ngar YK, Johnson PJ, et al. Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(8):947-52.

(66) Version 5.0. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017. Disponible en: ctep.cancer.gov

(67) Meyer C, Pieper CC, Ahmadzadehfar H, Lampe NA, Matuschek EME, Maschke TA, et al. Yttrium-90 radioembolization of unresectable hepatocellular carcinoma - a single center experience. *Onco Targets Ther.* 2017;10:4773-85.

(68) Hilgard P, Hamami M, El Fouly A, Scherag A, Muller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology.* 2010;52(5):1741-9.

(69) Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138(1):52-64.

(70) Abdallah MA, Wongjarupong N, Hassan MA, Taha W, Abdalla A, Bampoh S, et al. The efficacy, safety, and predictors of outcomes of transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Hepatology*. 2020;14(7):619-29.

(71) Iñarrairaegui M, Martínez-Cuesta A, Rodríguez M, Bilbao JI, Arbizu J, Benito A, et al. Analysis of prognostic factors after Yttrium-90 radioembolization of advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(5):1441-8.

(72) Salem R, Gordon AC, Samdeep M, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155-63.e2.

(73) Yang H, Jin B, Xu G, Sun L, Du S, Mao Y. Transarterial radioembolization with Yttrium-90: current status and future prospects. *Gastroenterology Rep (Oxf)*. 2020;8(2):164-5.

(74) Sangro B, Maini CL, Ettore GM, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, et al. Radioembolisation in patients with

hepatocellular carcinoma that have previously received liver-directed therapies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1721-30.

(75) Tohme S, Bou Samra P, Kaltenmeier C, Chidi AP, Varley PR, Tsung A. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide 10-Year Experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(7):912-9.e2.

(76) Golfieri R, Bilbao J, Carpanese L, Cianni R, Gasparini D, Ezzidin S. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(4):753-61.

(77) Chow PKH, Gandhi M, Tan S, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1913-21.

(78) Gao R, Gabr A, Mouli S, Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, et al. Toxicity and Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients with Hepatitis B Infection Treated with Yttrium-90 Radioembolization: An Updated 15-Year Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(3):401-8.e1.

(79) Park J, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma

management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int.* 2015;35(9):2155-66.

(80) Frakes JM, Abuodeh YA, Naghavi AO, Echevarria MI, Shridhar R, Friedman M, et al. Viral hepatitis associated hepatocellular carcinoma outcomes with yttrium-90 radioembolization. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(3):546-52.

(81) Helmberger T, Golfieri R, Pech M, Pfammatter T, Arnold D, Cianni R, et al. Clinical Application of Trans-Arterial Radioembolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(1):21-35.

(82) Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schütte K, Malfertheiner P, et al. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(5):1109-18.

(83) Tabone M, Calvo A, Russolillo N, Langella S, Carbonatto P, Lo Tesoriere R, et al. Downstaging unresectable hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90-yttrium resin microspheres: a single center experience. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11(1):84-90.

(84) James T, Hill J, Fahrbach T, Collins Z. Differences in Radiation Activity Between Glass and Resin ⁹⁰Y Microspheres in Treating Unresectable Hepatic Cancer. *Health Phys* 2017;112(3):300-4.

(85) Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Porée P, et al. Boosted selective internal radiation therapy with ⁹⁰Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(7):1057-68.

(86) Hermann A, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with ⁹⁰Y in the SARAH Study. *Radiology*. 2020;296(3):673-84.

(87) Gordon AC, Gabr A, Riaz A, Uddin OM, Abouchaleh N, Ali R, et al. Radioembolization Super Survivors: Extended Survival in Non-operative Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(10):1557-65.

(88) Sofocleous CT, Vasiniotis Kamarinos N. Tumor Radiation-absorbed Dose: The Missing Link in Radioembolization. *Radiology*. 2020;296(3):685-6.

(89) Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J, Mesbah H, Laffont S, et al. Dosimetry based on ^{99m}Tc-macroaggregated albumin

SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ⁹⁰Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med.* 2012;53(2):255-63.

(90) Pasciak AS, Abiola G, Liddell RP, Crookston N, Besharati S, Donahue D, et al. The number of microspheres in Y90 radioembolization directly affects normal tissue radiation exposure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(4):816-27.

(91) Salem R, Parikh P, Atassi B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, et al. Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with Yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol.* 2008;31(5):431-8.

(92) Das A, Riaz A, Gabr A, Ali R, Mora R, Al Asadi A, et al. Safety and efficacy of radioembolization with glass microspheres in hepatocellular carcinoma patients with elevated lung shunt fraction: analysis of a 103-patient cohort. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;47(4):807-15.

(93) Thornton LM, Geller BS, Pepin EW, Shah JL, Kapp M, Toskich BB. Safety of Radioembolization in the Setting of Angiographically Apparent Arterioportal Shunting. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(11):1511-8.

(94) Girardet R, Boughdad S, Digkha A, Beigelman C, Meyer M, Schaefer N, et al. Transarterial Radioembolization for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma Invading the Right Atrium. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(11):1712-5.

(95) Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57(5):1826-37.

(96) Bolondi L, Burroughs A, Dufour J, Galle P, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012;32(4):348-59.

(97) Rahman SI, Nunez-Herrero L, Berkes JL. Position 2: Transarterial Radioembolization Should Be the Primary Locoregional Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(2):74-6.

(98) Gabr A, Kulik L, Mouli S, Riaz A, Ali R, Desai K, et al. Liver Transplantation Following Yttrium-90 Radioembolization: 15-Year Experience in 207-Patient Cohort. *Hepatology*. 2021;73(3):998-1010.

(99) Nisiewicz MJ, Kapoor H, Fowler KJ, Furlan A, Dugan AJ, Owen JW. Improved survival following transarterial

radioembolization of infiltrative-appearance hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(5):1958-66.

(100) Zu Q, Schenning RC, Jahangiri Y, Tomozawa Y, Kolbeck KJ, Kaufman JA, et al. Yttrium-90 Radioembolization for BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma Comparing Child-Pugh A Versus B7 Patients: Are the Outcomes Equivalent? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(5):721-31.

(101) Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, Cascella T, Bhoori S, Morosi C, et al. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Hepatol*. 2018;68(4):724-32.

(102) Lan Tsai A, Burke CT, Kennedy AS, Moore DT, Mauro MA, Dixon RD, et al. Use of Yttrium-90 Microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(9):1377-84.

(103) Abouchaleh N, Gabr A, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, Kallini JR, et al. 90Y Radioembolization for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: Long-Term Outcomes in a 185-Patient Cohort. *J Nucl Med* 2018;59(7):1042-8.

(104) Qaseem Y, Salem R. Observing Durable Responses and a Prolonged Survival Tail in Advanced Hepatocellular Carcinoma

with Portal Vein Invasion Treated with Y90 Radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(9):1423-4.

(105) Xiao Y, Ma C, Zhang Z, Liu J. Safety and efficacy assessment of transarterial chemoembolization using drug-eluting beads in patients with hepatocellular carcinoma and arterioportal shunt: a single-center experience. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1551-7.

(106) Wu H, Zhao W, Zhang J, Han J, Liu S. Clinical characteristics of hepatic Arterioportal shunts associated with hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):174.

(107) Rühl R, Seidensticker M, Peters N, Mohnike K, Bornschein J, Schütte K, et al. Hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: assessment of the liver function after Yttrium-90 radioembolization with resin Microspheres or after CT-guided high-dose-rate brachytherapy. *Dig Dis.*2009;27(2):189-99.

(108) Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2010;116(5):1305-14.

(109) Haruki K, Shiba H, Saito N, Horiuchi T, Shirai Y, Fujiwara Y, et al. Risk stratification using a novel liver functional reserve score of combination prothrombin time–international normalized

ratio to albumin ratio and albumin in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2018;164(3):404-10.

(110) Giannini EG, Bucci L, Garuti F, Brunacci M, Lenzi B, Valente M, et al. Patients with advanced hepatocellular carcinoma need a personalized management: A lesson from clinical practice. *Hepatology*. 2018;67(5):1784-96.

(111) Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Ryu RK, Riaz A, et al. Alpha-fetoprotein response correlates with EASL response and survival in solitary hepatocellular carcinoma treated with transarterial therapies: A subgroup analysis. *J Hepatol*. 2012;56(5):1112-20.

(112) Loffroy R, Ronot M, Greget M, Bouvier A, Mastier C, Sengel C, et al. Short-term Safety and Quality of Life Outcomes Following Radioembolization in Primary and Secondary Liver Tumours: a Multi-centre Analysis of 200 Patients in France. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(1):36-49.

(113) Rodríguez-Lago I, Carretero C, Herráiz M, Subtil JC, Betés M, Rodríguez-Fraile M, et al. Long-term follow-up study of gastroduodenal lesions after radioembolization of hepatic tumors. *World J Gastroenterol*. 2013;19(19):2935-40.

(114) Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors. *Cancer*. 2008;112(7):1538-46.

(115) Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodríguez-Fraile M, Rodríguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*. 2013;57(3):1078-87.

(116) Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodríguez-Fraile M, Rodríguez J. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*. 2013;57(3):1078-87.

(117) Rodríguez-Fraile M, Iñarrairaegui M. Radioembolización de tumores hepáticos con ⁹⁰Y-microesferas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34(4):244-57.

APÉNDICE DOCUMENTAL

Anexo 1: Clasificación estudio AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a PATRICIA OLIVÁN SASOT

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **29 de noviembre de 2017**, por **D^a PATRICIA OLIVÁN SASOT**, para la clasificación del estudio titulado **"EL USO DE MICROESFERAS DE VIDRIO MARCADAS CON ITRIO-90 EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA"**, con código **PDP-ITR-2017-01** y cuyo promotores son **PATRICIA OLIVÁN SASOT, DANIEL PÉREZ ÉNGUIX y PILAR BELLO ARQUES**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	Localizador: B6C2ZGB3D4
Fecha de la firma: 04/12/2017	

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 04 de diciembre de 2017
JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

am agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1080/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Localizador: B6C22063D4
Fecha de la firma: 04/12/2017

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Anexo 2: Dictamen del comité de ética



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. María Tordera Baviera, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité, ha evaluado en su sesión de fecha 7 de marzo de 2018, con acta nº 432, la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Código de protocolo del promotor: PDP-ITR-2017-01
Código de protocolo AEMPS: PDP-ITR-2017-01

Título: **"EL USO DE MICROESFERAS DE VIDRIO MARCADAS CON ITRIO-90 EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA."**
Promotor: PATRICIA OLIVÁN, PILAR BELLO Y DANIEL PÉREZ. HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Y emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en este centro, en el servicio de **MEDICINA NUCLEAR**, por el/la **Dr./Dra. Patricia Oliván Sasot** como investigador principal.

Que el Comité, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente:

Dra. Adela Cañete Nieto (Oncología Pediátrica)

Vicepresidente:

Dr. Salvador Aliño Pellicer (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretaría Técnica:

Dra. María Tordera Baviera (Farmacéutica del Hospital)

Miembros:

Dr. Bonaventura Casanova Estruch (Neurología)

Dra. M^a Isabel Izquierdo Macián (Neonatología)

Dr. Luis Vicente Martínez Doiz (Cardiología)

Dra. Paula Ramírez Gallegymore (Medicina Intensiva - Miembro de la Comisión de Investigación)

Dra. Sara Brugger Frigols (Radiodiagnóstico)

D. Serafin Rodríguez Capellán (Licenciado en derecho - Ajeno a las profesiones sanitarias)

Dña. María Victoria Paricio Gómez (Enfermería)

Dr. José María Canelles Gamir (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dr. Matteo Frasson (Cirugía General y Aparato Digestivo)
Dr. José Vicente Solanas Prats (Atención Primaria)
Dña. Pilar Robles Villalba (Vicepresidenta de la asociación de Miasstenia - Miembro ajeno a las profesiones sanitarias)
Dr. Javier Lluna González (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial - Formación acreditada en Bioética)
D. Miguel Ángel Cano Torres (Secretario de ASLEUVAL - Miembro Lego - Ajeno a las profesiones sanitarias)

Lo que firmo en Valencia, a 7 de marzo de 2018



Fdo.: Dra. María Tordera Bavieta
Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

Anexo 3: Hoja Excel para cálculos

HOSPITAL UNIV. i POLIT. "LA FE"
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

Sección de Radiofísica

TheraSphere

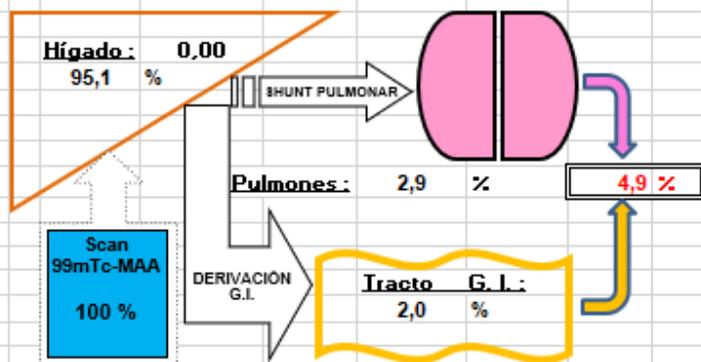
Cálculos correspondientes a una gammagrafía con ^{99m}Tc-MAA (Análisis de shunts hepáticos)

DATOS IDENTIFICATIVOS DEL PACIENTE	
Apellidos:	
Nombre:	Nro. Caso:
Nro. SIP:	Comentarios:
Nro. HC:	
Fecha:	Volumen Blanco (MAA):

PROYECCIÓN POSTERIOR	Nro. Pixels	Nro. Cuentas	
		Brutas	Netas
Pulmón Izquierdo	2.074	11.880	10844,8
Pulmón Derecho	1.738	5.853	4985,5
Hígado (Volumen blanco)	3.044	800.836	799316,7
Tracto Gastrointestinal	3.343	18.132	13468,7
Fondo	563	284	
			828.616

PROYECCIÓN ANTERIOR	Nro. Pixels	Nro. Cuentas	Cuentas netas
Pulmón Izquierdo	2.196	16.148	15.122
Pulmón Derecho	1.522	16.875	16.164
Hígado (Volumen blanco)	3.200	689.789	689.789
Tracto Gastrointestinal	3.715	22.934	22.934
Fondo	490	229	
			737.973

MEDIAS GEOMÉTRICAS	REPARTO		
Hígado	741.731	0,9513	95,13 %
Pulmones (suma de ambos)	22.254	0,0285	2,85 %
Tracto Gastrointestinal	15.740	0,0202	2,02 %
TOTAL	779.725	1,000	100,00 %



HOSPITAL UNIV. i POLIT. "LA FE"

SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

TheraSphere

Sección de Radiofísica

Apellidos:			
Nombre:			
Nro. SIP:		Número de caso:	4,54
Nro. HC:		Tipo de Imagen:	Gammagrafía planar
Fecha:		Volumen Blanco ^{99m} Tc-MAA:	

RAZON CAPTACION TUMOR / NO TUMOR

PROYECCIÓN POSTERIOR

VOLUMEN BLANCO		VOLUMEN TUMORAL		
NRO. CUENTAS	800.836	NRO. CUENTAS	533.681	
NRO. PIXELS	3.044	NRO. PIXELS	923	T/N
VOLUMEN NO TUMORAL		DENSIDAD CUENTAS/PIXEL		
NRO. CUENTAS	267.155	TUMORAL	578,2	4,59
NRO. PIXELS	2.121	NO TUMORAL	126,0	

PROYECCIÓN ANTERIOR

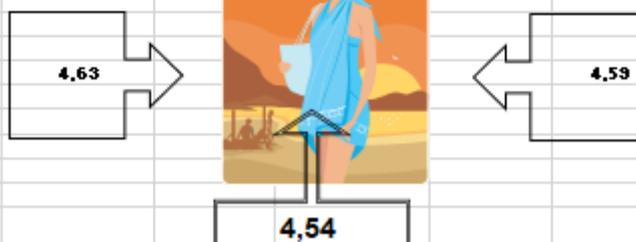
VOLUMEN BLANCO		VOLUMEN TUMORAL		
NRO. CUENTAS	689.789	NRO. CUENTAS	397.502	
NRO. PIXELS	3.200	NRO. PIXELS	727	T/N
VOLUMEN NO TUMORAL		DENSIDAD CUENTAS/PIXEL		
NRO. CUENTAS	292.287	TUMORAL	546,8	4,63
NRO. PIXELS	2.473	NO TUMORAL	118,2	

MEDIA GEOMÉTRICA

VOLUMEN BLANCO		VOLUMEN TUMORAL		
NRO. CUENTAS	743.241	NRO. CUENTAS	460.586	
NRO. PIXELS	3.122	NRO. PIXELS	825	T/N
VOLUMEN NO TUMORAL		DENSIDAD CUENTAS/PIXEL		
NRO. CUENTAS	282.656	TUMORAL	558,3	4,54
NRO. PIXELS	2.297	NO TUMORAL	123,1	

PROYECCIÓN ANTERIOR

PROYECCIÓN POSTERIOR



MEDIA GEOMÉTRICA

Cálculo de dosis absorbidas según actividad administrada*

Parámetros específicos del paciente

Apellido, Nombre:			
Shunt pulmonar (%), LSF	2,85	Volumen del blanco (cc), V _B	865,0
Shunt gastrointestinal (%), GISF	2,02	Volumen del tumor (cc), V _T	458,0
Cociente de captaciones T/NT	4,54	Masa pulmonar (kg)	1,0

(Hipótesis)

N. Tratamiento 1 **D_{PLANEO} (ter Tratam)** 0 **Gy**

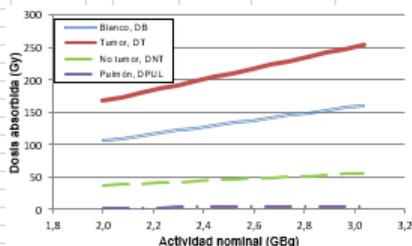
Restricciones dosimétricas

Para el modelo del fabricante	80	≤ D _B (Gy) ≤	150	
Para el modelo de partición	D _{T,ccis.} =	120	Gy	(Si cirrosis, D _{NT,ccis.} = 70 Gy)
	D _{NT,ccis.} =	80	Gy	
	D _{PUL,ccis.} =	30	Gy	

Dosis absorbidas según actividad nominal a administrar, A_{adm}

A _{adm}	Dosis absorbida (Gy)						¿Cumple restricciones?
	GBq	mCi	Blanco, D _B	Tumor, D _T	No tumor, D _{NT}	Pulmón, D _{PUL}	
2,00	54,05	106,1	167,6	36,9	2,8	SI	
2,07	56,05	110,1	173,8	38,3	2,9	SI	
2,15	58,05	114,0	180,0	39,7	3,0	SI	
2,22	60,05	117,9	186,2	41,0	3,2	SI	
2,30	62,05	121,8	192,4	42,4	3,3	SI	
2,37	64,05	125,8	198,6	43,8	3,4	SI	
2,44	66,05	129,7	204,8	45,1	3,5	SI	
2,52	68,05	133,6	211,0	46,5	3,6	SI	
2,59	70,05	137,5	217,2	47,9	3,7	SI	
2,67	72,05	141,5	223,4	49,2	3,8	SI	
2,74	74,05	145,4	229,6	50,6	3,8	SI	
2,81	76,05	149,3	235,8	52,0	4,0	SI	
2,89	78,05	153,3	242,0	53,3	4,1	NO	
2,96	80,05	157,2	248,2	54,7	4,2	NO	
3,04	82,05	161,1	254,4	56,1	4,3	NO	

A _{adm} inicial (GBq)	2,00
Incremento, ΔA _{adm} (GBq)	0,074

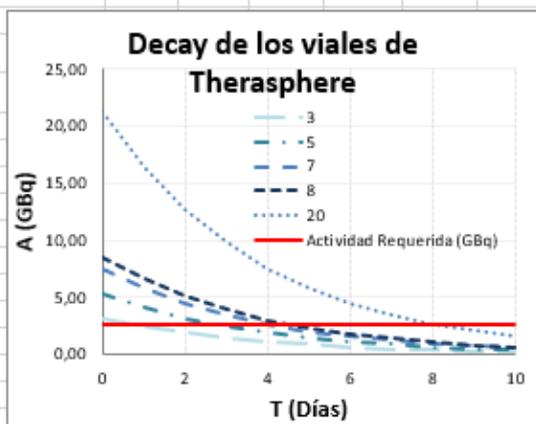


* Dosimetría basada en el modelo de partición (Eur J Nucl Med (1996) 23:947-952)

Cálculo de la Actividad requerida
de ⁹⁰Y para impartir unas Dosis
Absorbidas determinadas

Apellidos:
Nombre:
SIP **SIS NOMINAL EN BLAN**
NHC 141,471212
Fecha BLANCO==> LHD

de	Semiperiodo ⁹⁰ Y (d)	2,67	Actividad administrada					
Calibraci	Actividad requerida (C	2,67	Actividad:	2,67 GBq				
(*)	Actividad calibrada (C	20	Dosis Blanc	141,68 Gy				
(*)12:00 Canadá-ET	TIPOS DE VIALES DE Therasphere		Act. Req.	Act.Cert.				
DECAY (d)	3	5	7	8	20	(GBq)	20,15	
ACTIVIDADES RESIDUALES a las 12:00 h. en España (-6 horas) = -0,25 días								
#####	0	3,20	5,34	7,47	8,54	21,34	2,67	21,50
01-ene-00	1	2,47	4,12	5,76	6,58	16,46	2,67	16,59
#####	2	1,90	3,17	4,44	5,08	12,70	2,67	12,79
#####	3	1,47	2,45	3,43	3,92	9,79	2,67	9,87
#####	4	1,13	1,89	2,64	3,02	7,56	2,67	7,61
#####	5	0,87	1,46	2,04	2,33	5,83	2,67	5,87
#####	6	0,67	1,12	1,57	1,80	4,50	2,67	4,53
#####	7	0,52	0,87	1,21	1,39	3,47	2,67	3,49
08-ene-00	8	0,40	0,67	0,94	1,07	2,67	2,67	2,69
#####	9	0,31	0,52	0,72	0,83	2,06	2,67	2,08
10-ene-00	10	0,24	0,40	0,56	0,64	1,59	2,67	1,60



Desviación entre actividad medida y la calculada a partir de la certificada
D(%) -0,91

**Informe dosimétrico correspondiente a un tratamiento
con ⁹⁰Y - TheraSphere**

DATOS IDENTIFICATIVOS DEL PACIENTE

Apellidos:		Nro. Tra	
Nombre:		Nro. Caso :	
Nro. SIP:		Sexo (H/M):	
Nro. HC:		Edad:	

DATOS DEL TRATAMIENTO

Radionúclido:	Y-90	LOT. NUM.	
Fármaco:	TheraSphere		
Vía:	i.a.		
Nombre del tratamiento:	hepatocarcinoma o metástasis hepática		
Tratamiento			
Fecha:			
Hora:			
Actividad administrada:	2,67 GBq		
	72,16 mCi		

DATOS DOSIMÉTRICOS *

Volumen del blanco:	865,0	cc
Volumen del tumor:	458,0	cc
Masa pulmonar:	1,0	kg (estimada)

Dosis absorbida en...	Gy	%
Blanco	141,68	100
Tumor	223,76	157,93
Parénquima no tumoral	49,32	34,81
Pulmones	3,79	2,67