



ORIGINAL

## Quimioembolización del hepatocarcinoma: partículas cargadas frente a quimioembolización convencional

M.D. Ferrer Puchol\*, C. la Parra, E. Esteban, M. Vaño, M. Forment, A. Vera y O. Cosín

Radiología Intervencionista, Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia

Recibido el 3 de mayo de 2010; aceptado el 18 de julio de 2010

Disponible en Internet el 4 de febrero de 2011

### PALABRAS CLAVE

Hepatocarcinoma;  
Quimioembolización  
intraarterial;  
Terapéutica;  
Hígado;  
Microesferas de  
adriamicina;  
Carcinoma

### Resumen

**Objetivo:** Comparar la quimioembolización transarterial (TACE) convencional con la quimioembolización con partículas cargadas (DEB-TACE) para el tratamiento del hepatocarcinoma, valorando la respuesta tumoral, las complicaciones tras el tratamiento y la supervivencia.

**Material y métodos:** Presentamos 72 pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma. El estudio incluye 25 pacientes tratados con TACE (Grupo A) y 47 pacientes tratados con DEB-TACE (Grupo B), empleando en ambos grupos adriamicina. Todos los pacientes se tratan consecutivamente desde enero de 2000 hasta diciembre de 2009. Todos presentaban una cirrosis en estadio Child-Pugh compensada. Los resultados se estudiaron conforme al criterio RECIST.

El estudio estadístico consistió en ANOVA,  $\chi^2$ , T-Test y estudio de Kaplan-Meier (test de Log-Rank).

**Resultados:** La edad, el tamaño, el número de tumores y la reserva hepática en los dos grupos de pacientes fueron estadísticamente similares. El número de sesiones por paciente fue: Grupo A media  $1,32 \pm 0,67$  veces, Grupo B media  $2,13 \pm 0,95$  veces. La media de dosis de adriamicina por paciente fue:  $50,60 \pm 29,95$  mg en grupo A y  $231,91 \pm 110,2$  mg en grupo B. Se observó una respuesta completa del tumor en 5,6% en el grupo A y 13,9% en el grupo B. Conforme al sistema RECIST no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La DEB-TACE fue mejor tolerada con menos complicaciones inmediatas ( $p = 0.001$ ). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los dos grupos. grupo A: media 686,24, mediana 709 días, y grupo B: media 765,32, mediana 672 días.

**Conclusión:** En los pacientes con hepatocarcinoma irresecable, la quimioembolización con partículas cargadas de adriamicina es segura y mejor tolerada que la quimioembolización convencional y parece producir una mayor necrosis tumoral.

© 2010 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para la correspondencia.

Correo electrónico: lolesferrer@ono.com (M.D. Ferrer Puchol).

**KEYWORDS**

Hepatocellular carcinoma;  
Intra-arterial chemoembolization;  
Treatment;  
Liver;  
Doxorubicin-eluting beads;  
Carcinoma

**Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma****Abstract**

**Objective:** To compare conventional transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma, evaluating the tumor response, complications after treatment, and survival.

**Material and methods:** We present 72 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma treated consecutively between January 2000 and December 2009. We studied 25 patients treated with TACE (Group A) and 47 patients treated with DEB-TACE (Group B); adriamycin (doxorubicin) was the chemotherapy agent used in both groups. All patients had compensated cirrhosis of the liver classified on the Child-Pugh score. The results were analyzed according to the RECIST criteria.

Statistical analyses consisted of ANOVA, chi-square tests, Student's t-tests, and Kaplan-Meier log-rank tests.

**Results:** Patient's age, tumor size, number of tumors, and hepatic reserve were similar in the two groups. The mean number of sessions per patient was  $1.32 \pm 0.67$  in Group A versus  $2.13 \pm 0.95$  in Group B. The mean dose of adriamycin per patient was  $50.60 \pm 29.95$  mg in Group A and  $231.91 \pm 110.2$  mg in Group B. A complete response of the tumor to treatment was observed in 5.6% of the patients in Group A and in 13.9% of those in Group B. According to the RECIST criteria, no significant differences were found. DEB-TACE was better tolerated and had fewer immediate complications ( $p=0.001$ ). No significant differences were found in the survival of patients in the two groups (Group A: mean 686.24 days, median 709 days; Group B: mean 765.32 days, median 672 days).

**Conclusion:** In patients with unresectable hepatocellular carcinoma, DEB-TACE is safe and better tolerated than conventional TACE; moreover, it seems to lead to greater necrosis of the tumors.

© 2010 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 80-90% de las neoplasias primarias del hígado y cerca del 5% de todas las neoplasias malignas. El CHC aparece en más del 90% de los casos sobre una cirrosis hepática<sup>1</sup>.

Los tratamientos que se consideran curativos para los estadios iniciales son la resección tumoral, el trasplante hepático y la ablación tumoral con radiofrecuencia<sup>2</sup>. La quimioembolización intraarterial convencional (TACE) es el único tratamiento paliativo que se ha mostrado eficaz en términos de supervivencia y está basado en la vascularización predominantemente arterial del CHC<sup>3,4</sup>.

El esquema ideal de TACE sería el que permite una cantidad máxima de concentración de quimioterápico dentro del tumor combinada con la máxima capacidad de obstrucción vascular. El uso de partículas cargadas con adriamicina es un nuevo concepto de TACE que combina la inducción de la isquemia y la lisis celular. Los estudios preclínicos han demostrado que las partículas eliminan adriamicina de manera continua por lo que supondría menor toxicidad para el paciente<sup>5,6</sup>. Estudios recientes han demostrado que el tratamiento del CHC con partículas cargadas de adriamicina presenta un porcentaje de necrosis tumoral mayor que con la terapia convencional y una respuesta tumoral en un tiempo de seguimiento menor<sup>6-9</sup>.

El objetivo de este trabajo es comparar la respuesta tumoral por la imagen, evaluar los efectos secundarios tanto inmediatos como tardíos y estudiar la supervivencia en cada uno de los grupos: los pacientes que se han tratado con quimioterapia convencional y los pacientes que han recibido quimioterapia vehiculizada por las partículas cargadas, para valorar si existen o no diferencias estadísticamente significativas.

**Material y métodos****Pacientes**

El estudio comparativo entre ambos tratamientos estaba autorizado por la institución y el comité de ética del Hospital de la Ribera y era acorde con la declaración de Helsinki.

Es un estudio prospectivo que compara los resultados obtenidos tras el tratamiento del hepatocarcinoma con quimioterapia convencional (TACE) y la quimioterapia vehiculizada con partículas cargadas (DEB-TACE), en dos grupos consecutivos en el tiempo.

Desde enero de 1999 al 31 de diciembre de 2009 se ha tratado consecutivamente a 72 pacientes afectados con CHC inoperable y con adecuada preservación de la función hepática (estadio B), siguiendo los criterios de consenso de

**Tabla 1** Criterios de inclusión y exclusión para tratar un carcinoma hepatocelular.

**Criterios de inclusión para tratar un carcinoma hepatocelular**

- Pacientes con confirmación de diagnóstico de CHC conforme a los criterios de EASL*
- Pacientes con CHC no susceptibles de resección quirúrgica o trasplante hepático*
- Pacientes que han demostrado recurrencia después de la ablación con RF*
- Pacientes con función hepática preservada, estadio I según BNCC*

**Criterios de exclusión para tratar un carcinoma hepatocelular**

- Alteración de la reserva funcional hepática*
- Sangrado gastrointestinal, encefalopatía o ascitis*
- Niveles de bilirrubina > 3 mg/dl*
- Afectación de > del 50% del parénquima hepático*
- Contraindicación para la administración de adriamicina*
- Contraindicación para la embolización intraarterial*
- Cortocircuitos portosistémicos*
- Flujo hepatofugo*
- Creatinina sérica > 2 mg/dl*

la clasificación del grupo de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)<sup>10</sup>.

Los pacientes de ambos grupos cumplían los criterios de inclusión y exclusión recogidos en la [tabla 1](#).

El diagnóstico de CHC estaba basado en los hallazgos obtenidos por RM y/o TC de lesión de más de 2 cm de diámetro hipervascular en fase arterial con un lavado rápido en fase venosa (patrón vascular típico), con al menos dos técnicas con contraste dinámico concordante, o una lesión con patrón vascular típico en una técnica con unas cifras de alfa-fetoproteína mayores de 400 U/L, o bien por el diagnóstico histológico en aquellos casos en los que no se cumplían los criterios anteriormente expuestos<sup>11</sup>.

Se realizaba la medición en milímetros del diámetro mayor de la lesión y si existía más de una lesión se medían las dos lesiones mayores y se estudiaban ambas.

Ningún paciente era candidato a las terapias curativas tales como la resección quirúrgica, el trasplante hepático o la intervención ablativa percutánea (como la radiofrecuencia o inyección de alcohol). A todos los pacientes se les informó del procedimiento y firmaron el consentimiento informado. Ningún paciente había recibido otro tipo de tratamiento previo.

Desde el 1 de enero de 2000 hasta 31 de diciembre de 2006 los pacientes se trataron con quimioembolización intraarterial con adriamicina de forma convencional y desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2009 el tratamiento de la quimioembolización se realizó con las partículas previamente cargadas con adriamicina.

Todas las quimioembolizaciones se realizaron por radiólogos intervencionistas experimentados en un angiografo Philips Allura XPER FD20 empleando la misma técnica.

**Técnica de la quimioembolización intraarterial convencional (TACE). Grupo A**

Por medio de una cánula de 18 G se puncionaban la arteria femoral común derecha, la arteria femoral común izquierda o la arteria braquial izquierda dependiendo de las posibilidades de abordaje usando la técnica de Seldinger. Por medio de un introductor vascular de 5 F se introducía una guía hidrofílica (Terumo, Europa, Leuven, Bélgica) y un catéter tipo *pig-tail* de 5 F para realizar una arteriografía de aorta abdominal para el estudio anatómico arteriográfico y posibles variantes no dependientes de la arteria hepática; posteriormente se realizaba una cateterización selectiva del tronco celiaco con un catéter vascular Cobra 2 o Simmons 2 (Terumo, Europa, Bélgica) para acceder a la arteria hepática. En 4 casos con variantes anatómicas se cateterizó la arteria hepática derecha desde la arteria mesentérica superior. Se realizaba la arteriografía hepática y una vez obtenido el mapa arterial se navegaba por la arteria segmentaria que irrigaba a la lesión usando un microcatéter Progreat de 2,7/2,9 F (Terumo Europa, Leuven, Bélgica) provisto de una guía hidrofílica de 0,021'' para ser lo más selectivos posibles.

El tumor se trataba usando una solución de 50 mg de adriamicina con una dilución 1:1 de lipiodol, seguida de la administración de partículas de alcohol de polivinilo de 300 a 500 micras (Bead Block, Biocompatibles, Reino Unido) hasta conseguir la oclusión total de la arteria nutricia.

No se administró profilaxis antibiótica en ningún caso.

En el caso de que se trataran tumores bilobulares se hacía en dos sesiones consecutivas con un intervalo de 4 semanas.

**Técnica de la quimioembolización con partículas cargadas con adriamicina. Grupo B**

El procedimiento para la cateterización de la arteria hepática es el mismo que el anteriormente expuesto.

Las partículas de 100-500 micras (DCBead Precision V, Terumo, Reino Unido) requerían 60 minutos para cargarse de adriamicina antes de realizar la quimioembolización. Este procedimiento se realizaba en el Servicio de Farmacia de nuestro hospital.

Una vez cargadas las partículas se mezclaban con la misma cantidad de contraste no iónico para su administración. El diámetro de las partículas elegidas se basaba en el tamaño de la lesión y en su vascularización. Se usaban dos tamaños diferentes de partículas de 100 a 300 micras y de 300 a 500 micras, introduciendo en un primer lugar las de menor tamaño y posteriormente las otras y distribuyendo homogéneamente la cantidad si existía más de una lesión a tratar. Cada paciente recibía por sesión un máximo de 150 mg de adriamicina cargadas en dos viales de DC Bead (4 ml en total). No se administró profilaxis antibiótica.

**Control inmediato posprocedimiento**

Todos los pacientes se ingresaban al menos 48 horas en el hospital y se realizaba un control para la detección del síndrome post-embolización de forma individualizada, administrándose antieméticos y analgésicos si lo precisaban. Para los pacientes del grupo B se programaba la cita de la siguiente quimioembolización dos meses después.

### Control evolutivo de los pacientes

Los pacientes se evaluaban clínicamente, analíticamente y por imagen entre 4 y 6 semanas después de finalizar el tratamiento, realizando un hemograma y una bioquímica completa.

El control por imagen para el estudio de la respuesta tumoral (criterios adoptados por la sociedad Europea de estudio de enfermedades hepáticas EASL) se evaluaba con tomografía computarizada con contraste intravenoso en tres fases y/o RM con gadolinio en tres fases, midiendo el diámetro máximo del tumor viable en relación al diámetro máximo del diámetro total. El área necrótica se identificaba como la zona de tumor hepático que no captaba contraste en ninguna de las fases del estudio de imagen tanto en la TC como en la RM<sup>11</sup>.

Para el estudio estadístico los criterios de respuesta tumoral se dividieron en dos grupos: *respuesta objetiva*, que englobaba la necrosis completa y la reducción de más del 30% del tumor viable, y la *mala respuesta* que incluye la no respuesta, el aumento de más del 25% del tumor viable y la aparición de nuevas lesiones.

En el caso de que existiese una parte del tumor viable, con captación y lavado de contraste, se pautaba para nuevo tratamiento, si la zona captante medía menos de 3 cm se programaba para una sesión de radiofrecuencia (RF) y si era mayor de 3 cm se programaba una nueva quimioembolización intraarterial. Tras esta nueva reevaluación, si el paciente precisaba intervención, esta se realizaba antes del mes en todos los casos. El 23,6% de los pacientes precisó RF posterior de las lesiones. El tiempo, evaluado en días, se medía desde la fecha del primer estudio de TC o RM diagnóstico hasta el momento del fin del episodio que podía ser: la muerte, la progresión de enfermedad sin posibilidad de tratamiento, la fecha de pérdida del paciente o la fecha del último control con el paciente vivo.

### Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico se ha usado el programa SPSS versión 14.0. Se realizó una estadística descriptiva de frecuencias. Para las variables continuas se usaron la media, la desviación estándar y el rango. Para evaluar si los datos numéricos del grupo A eran significativamente distintos a los del grupo B se realizó un test de ANOVA. Se realizó una prueba T para igualdad de las medias para las variables cuantitativas. El estudio de la respuesta del tumor se estudió mediante  $\chi^2$ .

Se realizó un estudio de supervivencia utilizando las curvas de Kaplan-Meier con la comparación de ambos grupos usando el test estadístico Log Rank (test de Mantel-Cox).

### Resultados

Se estudiaron 72 pacientes con carcinoma hepatocelular injertado sobre una hepatopatía previa, 63 pacientes (87,5%) estaban en el estadio Child-Pugh A, y 9 pacientes (12,5%) en el estadio Child-Pugh B. Todos los pacientes tratados conservaban la función hepática, no existían invasión vascular tumoral ni metástasis extrahepáticas.

La causa de su hepatopatía era: infección por virus de la hepatitis B en 9/72 casos (12,5%), infección por virus de la hepatitis C en 52/72 casos (72,2%), enolismo 9/72 casos

(12,5%) y otras causas 2 casos (2,8%). En 40/72 pacientes el hepatocarcinoma era único (55,6%), 14/72 pacientes presentaban dos hepatocarcinomas (19,4%) y 18/72 pacientes (25%) presentaban tres o más de tres tumores injertados.

Se realizaron dos grupos:

1) Grupo A: Compuesto por 25 pacientes tratados desde enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006 con quimioembolización intraarterial con adriamicina convencional (TACE). La edad media era de  $68,40 \pm 8,54$  años. En este grupo 13/25 pacientes (52%) tenían más de un tumor. El tamaño inicial del tumor principal era de  $48,44 \pm 26,40$  mm, el tamaño inicial del segundo tumor era de  $22,62 \pm 14,47$  mm.

Por cada paciente se realizó una media de  $1,32 \pm 0,67$  sesiones de tratamiento con un total de dosis de adriamicina de  $50,60 \pm 29,95$  mg por paciente.

2) Grupo B: Compuesto por 47 pacientes tratados desde enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2009 con quimioembolización intraarterial con partículas cargadas de adriamicina (BED-TACE). La edad era  $69,26 \pm 11,80$  años. En este grupo 19/47 pacientes (42,5%) tenían más de un tumor. El tamaño inicial del tumor principal era  $45,96 \pm 23,20$  mm, el tamaño inicial del segundo tumor era  $26,42 \pm 14,37$  mm.

Por cada paciente se realizó una media de  $2,13 \pm 0,95$  sesiones de tratamiento con un total de dosis de adriamicina de  $231,91 \pm 110,2$  mg por paciente.

Los datos anteriormente expuestos se analizaron usando el test de ANOVA para comparar si el conjunto de datos numéricos del grupo A difería significativamente de los datos del grupo B y únicamente resultó significativo el número de sesiones y la dosis de adriamicina que fue a favor del grupo B, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en el resto de los resultados.

El estudio de la respuesta de los tumores por imagen se expone en las tablas 2 y 3. Para realizar el estudio estadístico se decidió agrupar a los pacientes en dos grupos: buena respuesta y mala respuesta, comparando ambos con el test de  $\chi^2$  de Pearson y con el test de la corrección exacta de Fisher sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque sí una tendencia a tener buena respuesta en un mayor porcentaje de pacientes tratados con DEB-TACE (figs. 1 y 2).

Se estudiaron los pacientes que presentaron nuevas lesiones y son 4 pacientes del grupo A (5,6%) y 10 pacientes del grupo B (13,9%).

En cuanto al estudio de las complicaciones tras el tratamiento se encontró que 17/72 pacientes presentaron complicaciones post-procedimiento (23,6%). Desglosándolo entre los dos grupos la más frecuente fue el dolor intenso post-embolización (18,1%) que se presentó en 9 pacientes del grupo A y en 4 pacientes del grupo B. En la tabla 4 se refleja la descripción de las complicaciones aparecidas en los dos grupos.

Se realizó el t-test para la igualdad de las medias para estudiar si existían más complicaciones en aquellos casos donde la cantidad de adriamicina había sido mayor y no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

En el momento de la recogida de datos del estudio todos los pacientes del grupo A habían fallecido, y entre

**Tabla 2** Respuesta del tumor por imagen.

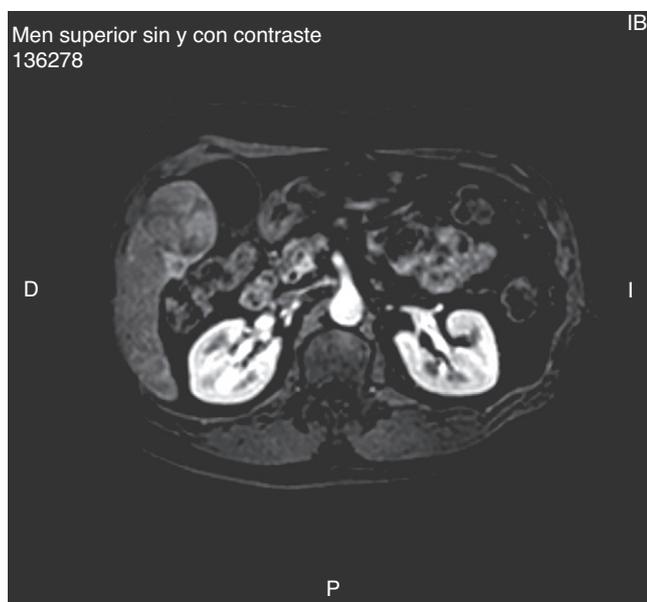
	Desapar. tumor	Reducción > 30%	No respuesta	Aumento > 25%	Nuevas lesiones	Total
TACE	4	7	6	4	4	25
DEB-TACE	10	16	4	7	10	47
total	14	23	10	11	14	72

**Tabla 3** Respuesta del tumor por imagen.

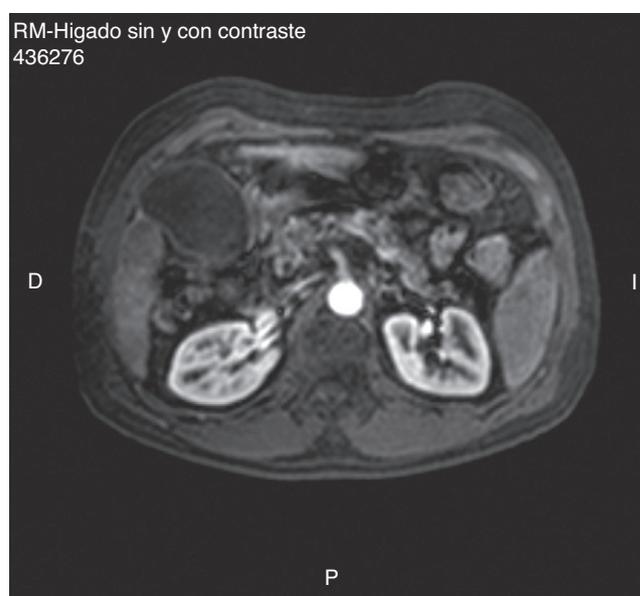
Tratamiento	Respuesta objetiva 1		Mala respuesta 2		Total	
	N	% del total	N	% del total	N	% del total
TACE	11	15,3	14	19,4	25	34,7
DEB-TACE	26	36,1	21	29,2	47	65,3
TOTAL	37		35		72	

Se agrupan en buena respuesta y mala respuesta y se hace una  $\chi^2$  de Pearson, con test de la corrección exacta de Fisher. No hay diferencias estadísticamente significativas.

1: respuesta objetiva: desaparición del tumor o disminución > 30%. 2: mala respuesta: no respuesta, aumento de > 25%, nuevas lesiones.



**Figura 1** Carcinoma hepatocelular injertado pretratamiento. Estudio con RM GRE T1 FS 3D en fase arterial, donde se evidencia la captación del contraste por el tumor.



**Figura 2** Respuesta del carcinoma hepatocelular tras tratamiento. Estudio con RM GRE T1 FS 3D en fase arterial donde se objetiva la nula captación de contraste por el tumor.

**Tabla 4** Estudio de las complicaciones post-quimioembolización.

Complicaciones	Número de casos	TACE	DEB-TACE
Náuseas	5 (6,9%)	4	1
Dolor	13 (18,1%)	9	4
Fiebre	5 (6,9%)	4	1
Alopecia	1 (1,4%)		1
Mielotoxicidad	1 (1,4%)		1
Insuf. hepática	1 (1,4%)	1	
Colecistitis	0		
Abscesos	0		
HDA	3 (4,2%)	3	

HDA: hemorragia digestiva alta.

los del grupo B (posteriores en el tiempo) había 26 fallecidos, lo cual corresponde a un porcentaje de muertes en un periodo de tres años en este grupo del 44,7%. El análisis de supervivencia entre los dos grupos no presenta diferencias estadísticamente significativas como muestran la [tabla 5](#) y la [figura 3](#).

## Discusión

La incidencia del CHC está aumentando en el mundo, lo cual está íntimamente relacionado con el aumento de la infección por el virus de la hepatitis C. De hecho el 80% de los casos de CHC en nuestro medio está relacionado con el virus C y sólo un 9% con el virus de la hepatitis B. Esta alta incidencia ha justificado la búsqueda sistemática mediante estudios

**Tabla 5** Medias y medianas en el análisis de supervivencia para un intervalo de confianza del 95%.

Tratamiento	Media días		Mediana días	
	Estimada	Error estándar	Estimada	Error estándar
Quimioembolización convencional	686,240	67,892	709,00	170,69
Partículas cargadas	765,320	76,28	672	46,95

Test Log Rank (Mantel-Cox) no muestra diferencias estadísticamente significativas.

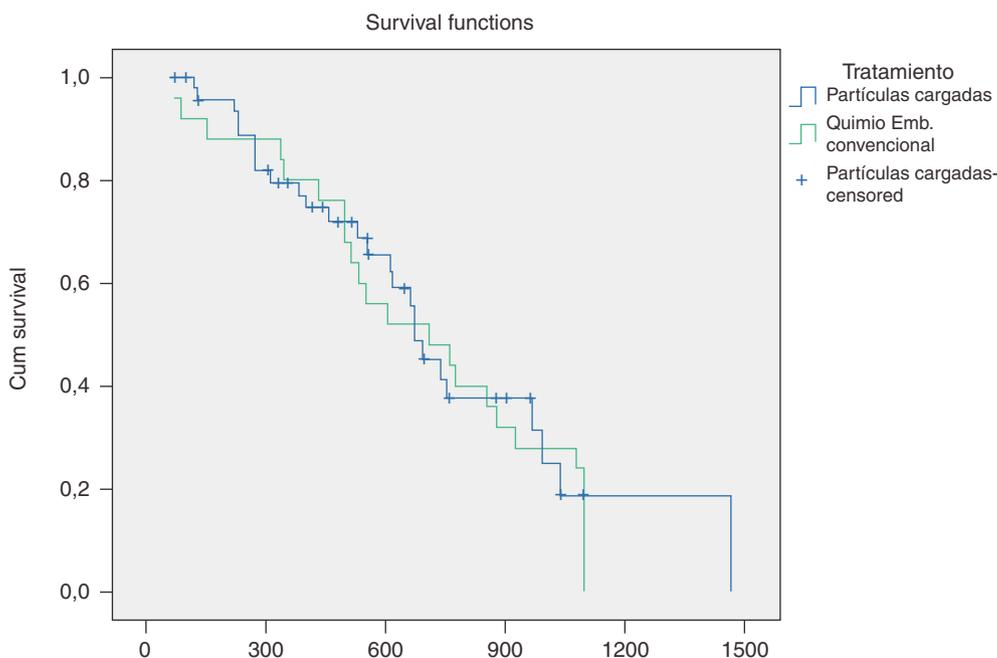
de cribado con ecografía semestral y determinación de alfa-fetoproteína del CHC en los pacientes con hepatitis por virus C y también en todos los casos de hepatitis crónica viral<sup>12</sup>.

La quimioembolización intraarterial (TACE) del CHC se acepta como un tratamiento paliativo para los tumores irreseccables y con adecuada preservación de la función hepática (estadio intermedio). Con ayuda de los catéteres selectivos y con el manejo de microcatéteres se consigue una embolización supraselectiva, ocluyendo únicamente los vasos arteriales que nutren el tumor y preservando las zonas sanas del parénquima hepático (fig. 2). Esta técnica se ha demostrado que reduce la toxicidad sistémica y que aumenta los efectos locales de la quimioterapia. El embolizante ideal sería aquel que permitiera la máxima concentración del fármaco dentro del tumor con la mínima concentración sistémica de fármaco, combinando estas cualidades con la oclusión de los vasos que nutren el tumor. En la quimioembolización el agente quimioterápico (en nuestro caso la adriamicina) es mezclado con aceite de semilla de amapola (lipiodol) y juntos forman un medio que atrapa y concentra los agentes dentro del CHC<sup>13</sup>. A pesar de seleccionar a los pacientes y de ser estrictos en cuanto a actuar lo más selectivamente posible la TACE no está exenta de riesgos. Pueden aparecer efectos secundarios que abarcan desde el síndrome post-embolización (más o menos intenso)

hasta complicaciones como abscesos hepáticos, insuficiencia hepática, colecistitis isquémica o incluso se han descrito casos de muerte<sup>14</sup>.

En los últimos años se ha empezado a evaluar el uso de las esferas de alcohol de polivinilo cargadas de adriamicina. La ventaja de esta modalidad sería que la liberación del quimioterápico se produce gradualmente y disminuyendo la aparición del número de casos adversos<sup>7</sup>.

En el análisis de respuesta del tumor mediante pruebas de imagen, el ensayo realizado por Lencioni et al muestra una diferencia significativa en los pacientes tratados con partículas cargadas, existiendo un mayor porcentaje de necrosis tumoral postratamiento<sup>7</sup>. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la respuesta del tumor por imagen, si bien existe una tendencia a mostrar mayor área de necrosis, representando un 36,1% de los pacientes del grupo B (tratado con partículas cargadas) una buena respuesta, ya sea por desaparición total del tumor y con una necrosis tumoral mayor del 30%, frente al 15,3% del grupo A. Recientemente se ha publicado un trabajo en donde se estudia la concentración de adriamicina en el tejido tumoral de hígados de cerdos usando las partículas cargadas. El análisis se realizaba por microespectrofluorimetría y se constató la existencia de fármaco dentro del tumor por lo menos



**Figura 3** Gráfico de la supervivencia según el método de Kaplan-Meier para los dos grupos de pacientes.

tres meses después del tratamiento<sup>15</sup>, lo que supondría otra ventaja importante de este tipo de tratamiento. No sólo el fármaco se mantiene dentro del tumor por más tiempo sino que presenta una liberación más controlada como han demostrado los estudios de Varela et al, donde se determina la farmacocinética de la adriamicina presentando una concentración plasmática sin picos de fármaco postratamiento, lo que provocaría menos efectos secundarios<sup>6</sup>. En nuestro estudio sí que observamos un número menor de pacientes que presentaron complicaciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa sobre todo en las complicaciones inmediatas. Se observaron menos casos de síndrome post-embolización en los pacientes tratados con DEB-TACE, aunque un paciente presentó alopecia dos meses después de completar las dos sesiones del tratamiento con DEB-TACE. Queremos resaltar el hecho de que no encontramos relación entre la existencia de complicaciones y una mayor cantidad de adriamicina, por lo que aunque en los pacientes tratados con DEB-TACE la cantidad de fármaco que se administró fue mucho mayor esto no produjo mayores efectos secundarios.

Recientemente ha aparecido en la literatura el primer estudio multicéntrico y aleatorizado que evalúa la seguridad y la eficacia de la TACE comparándola con la DEB-TACE, en el que se estudian 212 pacientes y los autores observan que con las partículas cargadas de adriamicina los pacientes presentan menos efectos secundarios a pesar de poder administrar una dosis mucho mayor de adriamicina<sup>16</sup>, datos que concuerdan con los nuestros a pesar de que hemos podido estudiar un número menor de pacientes.

Hasta el momento actual el único tratamiento paliativo que se ha mostrado beneficioso en términos de supervivencia para los pacientes con CHC en estadio intermedio ha sido la TACE, ya que en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados se demostró que era mejor que el placebo<sup>17,18</sup>, obteniéndose una mediana de supervivencia aproximadamente de 20 meses (600 días). En nuestro estudio la mediana de supervivencia en ambos grupos es similar (fig. 3) y no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Las limitaciones de este estudio son el escaso número de pacientes por un lado y por otro la limitación en el seguimiento de los pacientes del grupo B que actualmente están vivos y siguen recibiendo tratamiento; también pensamos que existe un sesgo ya que hay mucha diversidad en el número de sesiones recibidas en cada paciente.

En conclusión, según nuestros datos, el tratamiento del CHC con partículas cargadas de adriamicina permite administrar mayor cantidad de dosis, siendo un tratamiento seguro y eficaz, y presentando menos efectos secundarios si lo comparamos con la quimioembolización convencional. No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia en los dos grupos de pacientes.

## Autoría

M.<sup>a</sup> Dolores Ferrer Puchol: ha contribuido en la concepción y diseño del estudio, siendo responsable de la integridad del mismo. Ha realizado el análisis y la interpretación de los datos, así como el análisis estadístico y redacción del trabajo.

Cristina la Parra: Ha participado en la obtención de los datos, en la redacción del trabajo, ha revisado críticamente el manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes.

Enrique Esteban: ha participado en la obtención de los datos, en la búsqueda bibliográfica y en la redacción del trabajo.

María Vaño: ha participado en el diseño del estudio, en el análisis e interpretación de los datos y en la obtención de los mismos.

Miquel Forment: ha participado en la obtención de los datos, en la búsqueda bibliográfica y en la redacción del trabajo.

Almudena Vera: ha participado en la obtención de los datos, en la búsqueda bibliográfica y en la revisión crítica del manuscrito.

Octavio Cosín: ha participado en la obtención de los datos, en su interpretación y en la búsqueda bibliográfica.

Todos los autores han leído y aprueban la versión final del manuscrito.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the World cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153–6.
2. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:519–24.
3. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trial for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429–42.
4. Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272–87.
5. Lewis AL, Taylor RR, Hall B. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:1335–43.
6. Varela M, Real MI, Burrel M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007;46:474–81.
7. Lencioni R, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. A randomized phase II trial of a drug eluting bead in the treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization. *J Clin Oncol*. 2009;27:4523.
8. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Kim HS. Drug eluting beads versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: Survival benefits and safety. *J Clin Oncol*. 2009;27:4524.
9. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S, et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdominal Imaging*. 2008;33:512–9.
10. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–38.
11. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL

- Conference. European Association for the study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421–30.
12. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 1998;27:273–9.
  13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–36.
  14. Buijs M, Vossen JA, Frangakis C, Hong K, Georgiades CS, Chen Y, et al. Nonresectable hepatocellular carcinoma: long-term toxicity in patients treated with transarterial chemoembolization. Single-Center Experience. *Radiology*. 2008;249:346–54.
  15. Namur J, Wassef M, Millot JM, Lewis AL, Manfait M, Laurent A. Durug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:259–67.
  16. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41–2.
  17. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164–71.
  18. Llovet JM, Real I, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponre J, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734–9.