



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

**IMPACTO EN LA SOBREVIDA DEL USO DE RADIOISÓTOPOS DE
ITRIO EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA. UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA.**

CARLOS ARMANDO ROMERO ALAFFITA

**DIRECTOR CLÍNICO
DR. RAÚL MARTÍNEZ MARTÍNEZ
MÉDICO RADIÓLOGO**

**DIRECTOR METODOLÓGICO
DR. JUAN MANUEL LÓPEZ QUIJANO
MÉDICO CARDIÓLOGO**

22 de Enero del 2022



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica



Impacto en la sobrevida del uso de radioisótopos de itrio en pacientes con hepatocarcinoma. Una revisión sistemática por Carlos Armando Romero Alaffita se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN

TÍTULO DE TESIS
**IMPACTO EN LA SOBREVIVENCIA DEL USO DE RADIOISÓTOPOS DE
ITRIO EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA. UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA.**

PRESENTA
CARLOS ARMANDO ROMERO ALAFFITA

Firmas

Codirector Dr. Raúl Martínez Martínez	
Codirector Dr. Juan Manuel López Quijano	
Asesor M en CID Maria Isabel Patiño López	
Asesor M.C. Ana María Bravo Ramírez	

Sinodales	
Dr. Marco Antonio Rivera Ávalos	
Dr. Jorge Alberto Rodríguez Aguilera	
Dr. Francisco Javier Marín Solares	
Dr. Alejandro Hernández Martínez	
Dr. Juan Manuel López Quijano Subdirector de Enseñanza e Investigación	Dr. Jorge Guillermo Reyes Vaca Coordinador de la Especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

RESUMEN.

Introducción: El hepatocarcinoma es la neoplasia hepática más frecuente. Como antecedentes son origen viral, consumo de alcohol o de origen metabólico. Existe una preferencia de 3 a 1 del hombre sobre la mujer y la sobrevida es menor a 70% a 5 años. Los cambios estructurales microscópicos incluyen la arterialización del tumor, por lo cual, la embolización transarterial, un procedimiento endovascular de alta complejidad es una modalidad ideal para el tratamiento del hepatocarcinoma teniendo poca afcción sobre el hígado sano y mejorando sobrevida respecto a las opciones quirúrgicas.

Existen dos vertientes de embolización, la quimioembolización, donde se usan agentes quimioterapéuticos y de más reciente adición, la radioembolización, la administración de radioisótopos de itrio, permitiendo otorgar radioterapia "a domicilio".

Objetivo Principal: El objetivo principal es comparar ambas modalidades utilizadas en el paciente con hepatocarcinoma específicamente en un ámbito, la sobrevida. Aunque se ha visto que la radioembolización resulta ser mejor control tumoral, así menor complicaciones, se propone valorar el impacto en la sobrevida de ambas modalidades terapéuticas.

Diseño del Estudio: Revisión sistemática basada en una búsqueda en las bases de datos de la librería Cochrane y Medline utilizando las palabras clave Carcinoma hepatocelular/ Quimioembolización terapéutica/ Radioisótopos de Itrio, valorando la sobrevida general en ambos grupos.

Criterios de selección: Estudios publicados en idioma inglés/español tomando en cuenta un periodo desde 1 de enero de 1998 hasta Diciembre del 2021, utilizando como filtro aquellos estudios clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis para obtención de bibliografía secundaria

Análisis de Información: Se realizó un análisis de los artículos obtenidos basados en los instrumentos de valuación de la escala OPMER y GRADE

Factibilidad: Existe adecuada bibliografía que permite realizar una revisión sistemática basada en estudios clínicos aleatorizados de adecuada calidad.

Palabras clave: Hepatocarcinoma, Embolización Terapéutica, Radioisótopos de Itrio



DEDICATORIAS

A mi familia, por su gran apoyo día con día, siempre han estado para mí, y siempre lo estaré para ustedes.

A Clara, mi compañera de vida.

Al Dr. Raúl Martínez y el Dr. Marco Rivera, mis dos grandes mentores durante esta etapa de mi vida.



AGRADECIMIENTOS

A todo el departamento de Enseñanza del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Sin su gran apoyo, todo esto no sería posible.

A mis maestros y compañeros durante estos tres años.



ÍNDICE

	Página
Resumen	III
Dedicatorias.....	IV
Agradecimientos.....	V
Índice	6
Lista de cuadros	7
Lista de abreviaturas	8
Antecedentes	9
Justificación	14
Pregunta de Investigación	14
Hipótesis	15
Objetivos.....	15
Metodología.....	15
Resultados	21
Discusión	25
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexo 1. Evaluación OPMER.....	31
Anexo 2. Nivel de calidad sistema GRADE.....	32
Anexo 3 Clasificación Nivel de Evidencia GRADE.....	33



LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Estrategia de búsqueda utilizadas	17
Cuadro 2. Flujograma de artículos.....	19
Cuadro 3. Cuadro de descriptores.....	20

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Sistema de estadiaje de Barcelona.....	11
Tabla 2. Contraindicaciones principales para Quimio y radioembolización.....	13



LISTA DE ABREVIATURAS:

HCC: Hepatocellular Carcinoma, Carcinoma Hepatocelular

TARE: Transarterial Radioembolization, Radioembolización transarterial

TACE: Transarterial Chemoembolization, Quimioembolización transarterial

SIRT: Selective Internal Radiotherapy, Radioterapia Interna Selectiva

Y90: Yttrium 90, Itrio 90

DHL: Deshidrogenasa láctica

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

ANTECEDENTES:

El hepatocarcinoma es la neoplasia maligna hepática más frecuente, siendo responsable hasta en un 80% de las mismas, causando cerca de 500 mil muertes al año es la tercer causa de mortalidad mundial.¹ Aunque existen algunos subtipos específicos asociados a anomalías moleculares o citogenéticas ocho de cada diez hepatocarcinomas se darán en pacientes con cirrosis.² La incidencia varía geográficamente, siendo Asia el de mayor incidencia a nivel mundial (72%), seguido de Europa (9.8%), África (7.7%) y Norteamérica (5%) y tiene una preferencia 3:1 del hombre sobre la mujer.³

En un estudio de Cortés-Espinosa de un hospital de concentración en México llevado a cabo con análisis de necropsias de 25 años (1965-1990) se observa que la incidencia se duplicó (0.35% vs 0.69) en 1965-1969 vs 1985-1989.⁴ Mientras que un artículo más reciente de Méndez-Sánchez informó un incremento nacional del 14% en la mortalidad por carcinoma hepatocelular.⁵

La edad de presentación en nuestro país es alrededor de la sexta década de la vida (González Huevo MS, 2013). En México, las dos principales causas de cirrosis son secundaria a consumo de alcohol en un 39%, por infección del virus de hepatitis C en un 36%, de origen criptogénica en un 10%, de origen biliar en un 5% y por hepatitis B también en un 5%.⁶

En cuanto a la histología, el hepatocarcinoma muestra células tumorales claramente hepatocíticas, con atipia, pleomorfismo nuclear, bandas hepáticas gruesas y pseudoacinos, además de datos de neoangiogénesis en forma de arterialización de los sinusoides hepáticos.⁷

Existen infinidad de sistemas de clasificación propuestos en el tratamiento del hepatocarcinoma, como los son el TNM (USA), el CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), los protocolos de Barcelona y los criterios franceses de GRETCH (Grupe d'Etude de Traitment du Carcinoma Hepatocellulaire) y aunque no existe una clasificación perfecta 2 de las cuestiones más importantes a considerar son la carga tumoral y la capacidad funcional hepática.⁸

La detección temprana es crítica para mejorar la sobrevida, mientras que las guías pueden diferir un poco entre ellas, el ultrasonido es considerado por la gran mayoría la modalidad inicial para tamizaje y al encontrarse en este algún hallazgo patológico, se considerará usar tomografía multifásica o resonancia magnética con agentes extracelulares como siguiente modalidad de imagen.⁹

En cuanto al protocolo de tomografía, se utiliza contraste yodado a una dosis de 1.5-2 ml/kg a una concentración de 350mg/ml en una tasa de inyección de 4-6 ml/seg para obtener tres fases contrastadas, una fase arterial tardía, fase portal venosa y fase tardía a los 20 seg, 80 seg y 5 minutos respectivamente.¹⁰ Mientras que en la resonancia magnética la dosis de gadolinio es de 0.025 a 0.1 mmol/kg obteniéndose además de las fases vasculares, secuencias ponderadas en T1 dentro y fuera de fase, T2 fast-spin-echo y de difusión.¹¹

El sistema de clasificación de cáncer hepático del Clínic de Barcelona (BCLC) usa variables en relación al estadio tumoral, estado físico, estado funcional hepático y relacionado a los síntomas asociados al cáncer para usar un algoritmo de tratamiento donde aquellos en etapas clínicas muy tempranas (0) y tempranas (A) son óptimos candidatos para un abordaje radical, considerando el trasplante hepático en pacientes

con 3 nódulos menores a 3 cm o uno menor a 5 cm, usando técnicas percutáneas como la inyección de etanol o ablación por radiofrecuencia cuando los tiempos de espera son muy largos. Los pacientes asintomáticos con tumores multinodulares (Etapa clínica B) son mejores candidatos a quimioembolización. Los pacientes en etapas clínicas avanzadas (C) serán llevados a tratamiento sistémico y aquellos en etapa terminal (D) solamente recibirán tratamiento sintomático (Tabla 1).¹²

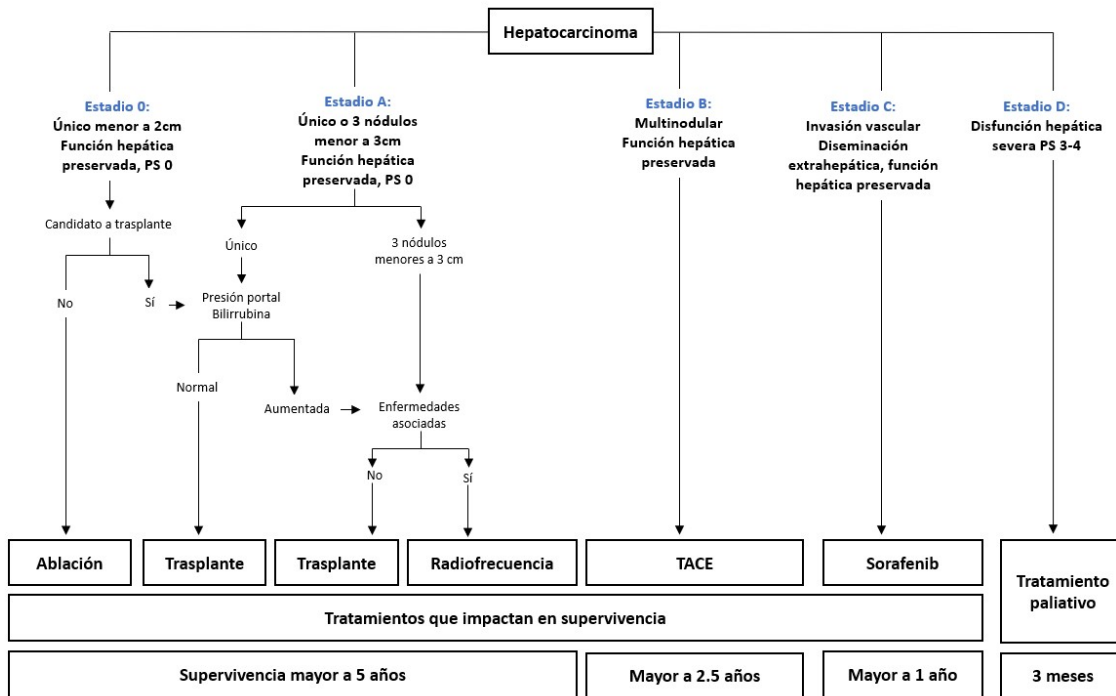


Tabla 1. Sistema de estadiaje de Barcelona

*PS (Performance status)

La quimioembolización consiste en la inyección intravenosa de una emulsión consistente en un fármaco quimioterapéutico, típicamente doxorubicina o cisplatino, mezclado con aceite yodado, seguida de la embolización utilizando partículas de esponja o gelatina u

otros agentes embolizantes hasta ocasionar isquemia potenciando los efectos quimioterapéuticos.¹³

La radioembolización consiste en la administración de Itrio 90 (^{90}Y), un producto de degradación del estroncio 90, o puede ser obtenido por bombardeo de neutrones del Itrio 89, el ^{90}Y es un productor de partículas beta que se degrada a circonio 90, con una vida media de 64 horas induciendo muerte celular en el tejido circundante.¹⁴

Mientras que radioterapia convencional tiene como limitante el tejido hepático sano que muestra pobre tolerancia a la radiación, permitiendo llegar únicamente a 30-40 Gy, mientras que un tumor sólido requiere 70 Gy para ser dañado, debido a que el hepatocarcinoma tiene una franca predominancia arterial, la braquiterapia intraarterial se concentrará de mayor manera en los tumores respetando relativamente el parénquima sano.¹⁵

Dos vehículos existen en el mercado por el momento, esferas de vidrio y resina, la principal diferencia entre ambas es la actividad de cada esfera, siendo mayor en una esfera de vidrio. Los viales de esferas de vidrio disponibles comercialmente contienen hasta 20 GBq, mientras que las esferas de resina hasta 3 GBq.¹⁶

Según el informe del panel del Consorcio de Radioembolización Braquiterapia y Oncología, los pacientes considerados para la terapia de radioembolización son aquellos con cáncer hepático primario o metastásico irresecable, hígados predominantemente con carga tumoral y pacientes con cuidados paliativos con expectativa de vida menor a 3 meses.¹⁷ Las contraindicaciones incluyen la deposición de microagregados de tecnecio 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) en el tracto gastrointestinal que no corrige con técnicas angiográficas, la derivación pulmonar y las propias del cateterismo como discrasias sanguíneas o

complicaciones técnicas. Además, se recomienda consenso y precaución en pacientes con trombosis portal, nivel de bilirrubina mayor a 1.5 mg/dL, pobre reserva hepática y aquellos pacientes con radioterapia previa (Tabla 2).¹⁵

Contraindicaciones relativas	Contraindicaciones absolutas
Tumor difuso que abarque más del 50% del hígado	Performance status mayor a 2
Trombosis portal segmentaria	Trombosis portal principal
Metástasis extrahepáticas	Infección sistémica activa
Ascitis	Discrasia sanguínea no corregible
Bilirrubina sérica mayor a 1.5 mg/dL	Sensibilidad al medio de contraste no corregible
Niveles altos de DHL	Leucopenia
Niveles altos de AST y AST	Insuficiencia renal
Obstrucción biliar	Encefalopatía hepática
Trombocitopenia severa	Shunts hepatopulmonares no corregibles
Sangrado variceal reciente	Depósito gastrointestinal de tecnecio no corregible
Fístuloa arteroivénosa no corregible	
Shunt cardiopulmonar derecha a izquierda	
Radioterapia previa	

Tabla 2: Contraindicaciones principales para Quimio y radioembolización.



JUSTIFICACIÓN:

Las dos modalidades utilizadas en la actualidad para el tratamiento del hepatocarcinoma irresecable son la quimioembolización y la radioembolización con itrio. Actualmente existen distintos artículos que los comparan en ciertos aspectos, como lo son respuesta tumoral, daño hepático secundario, complicaciones e incluso tiempos de radiación. La justificación de realizar esta revisión sistemática es comparar ambas modalidades en la sobrevida de los pacientes, es decir evaluar realmente si existe un impacto en la mortalidad de los pacientes de un grupo en comparativa con el otro.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Es mayor la sobrevida en los pacientes con Carcinoma Hepatocelular que son llevados a Radioembolización vs. aquellos que son llevados a quimioembolización?

HIPÓTESIS:

Se tiene la hipótesis de que, aunque la radioembolización ha mostrado ser superior en algunos aspectos como control de la actividad tumoral y disminución de complicaciones, no tiene un impacto real en la sobrevida de los pacientes con hepatocarcinoma irresecable.

OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Demostrar que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida en aquellos pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular que son tratados con radioembolización con isótopos de itrio en comparativa con la quimioembolización.

Objetivos específicos:

- Describir las principales diferencias técnicas, indicaciones y contraindicaciones de las dos de las modalidades terapéuticas más usadas en la actualidad en pacientes con hepatocarcinoma, la quimioembolización y la radioembolización
- Describir los protocolos de imagen utilizados para el diagnóstico de hepatocarcinoma, así como el protocolo de tratamiento según los criterios de Barcelona

METODOLOGÍA:

Se realizó una revisión sistemática sin límite en temporalidad previa hasta la fecha de búsqueda en idiomas inglés y español utilizando las palabras clave (“Hepatocellular Carcinoma”, “Yttrium Radioisotopes ” y “Chemoembolization Therapeutic ” utilizando como límite únicamente pacientes adultos.

- Recursos bibliográficos: CREATIVA, Metabuscadores de acceso libre
- Bases de datos bibliográficas:
 - Pubmed, Librería nacional de medicina
 - Biblioteca Cochrane
 - Centro de recursos Ovid

La búsqueda fue llevada a cabo en las bases de datos de la librería Cochrane, Ovid y Pubmed, sin límite en cuanto a la temporalidad inicial hasta la fecha actual (Diciembre 2021), tomando estudios clínicos aleatorizados como primer filtro y además revisando cuidadosamente las revisiones sistemáticas previamente realizadas, así como metaanálisis obteniendo bibliografía adicional de las mismas.

La búsqueda limitaba a aquellos artículos en inglés-español, encontrando inicialmente 401 resultados potenciales, de los cuales se excluyeron todos aquellos que no fueran estudios clínicos aleatorizados encontrando 8 de ellos.

De los 8 estudios obtenidos el primero de ellos trataba sobre la exposición fluoroscópica, el cual no será considerado para esta revisión, 5 de ellos no cuentan con los requisitos necesarios a tratar en esta revisión, 1 de ellos cuenta con resultados reportados en un artículo posterior y 2 se encontraban completos. Además, se revisaron las revisiones sistemáticas encontradas las cuales hablan como tema principal del tiempo de progresión o de la eficacia técnica, sin embargo, después de una detallada lectura de la bibliografía tomada de cada uno de ellos se encontraron tres artículos más que cumplen con los criterios de inclusión.

Criterios de selección:

- Inclusión: Estudios clínicos controlados aleatorizados que comparen la quimioembolización con el uso de radioisótopos en el tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma
- Exclusión: Otras terapias distintas a TACE- RE Y90 o quimioembolización

Pubmed. Librería nacional de medicina.

Término MESH	Estrategia de búsqueda	Resultados
Carcinoma, Hepatocellular	Hepatocellular Carcinomas	
	Carcinomas Hepatocellular	
	Adult Liver Cell Carcinoma,	
	Liver Cell Carcinoma	
	Hepatocellular Carcinoma	
	Hepatomas	
	Hepatoma	
		9,359
Yttrium Radioisotopes	Yttrium Radioisotopes	
	Yttrium Isotopes	
		329
Therapeutic Chemoembolization	Therapeutic Chemoembolization	
	Chemoembolizations, Therapeutic	
		635
Combinación de Conceptos		215

Cochrane

Concepto	Estrategia de búsqueda	Resultados
Hepatocellular carcinoma	Carcinomas, Hepatocellular	
	Hepatocellular Carcinomas	
	Liver Cell Carcinoma, Adult	
	Liver Cell Carcinoma	
	Hepatocellular Carcinoma	
	Hepatoma	
	Hepatomas	

		5271
Y90-TARE	Radioisotopes, Yttrium	
	Yttrium Isotopes	
		1427
Therapeutic Chemoembolization	Therapeutic Chemoembolization	
	Chemoembolizations, Therapeutic	
		107
Combinación de Conceptos		103

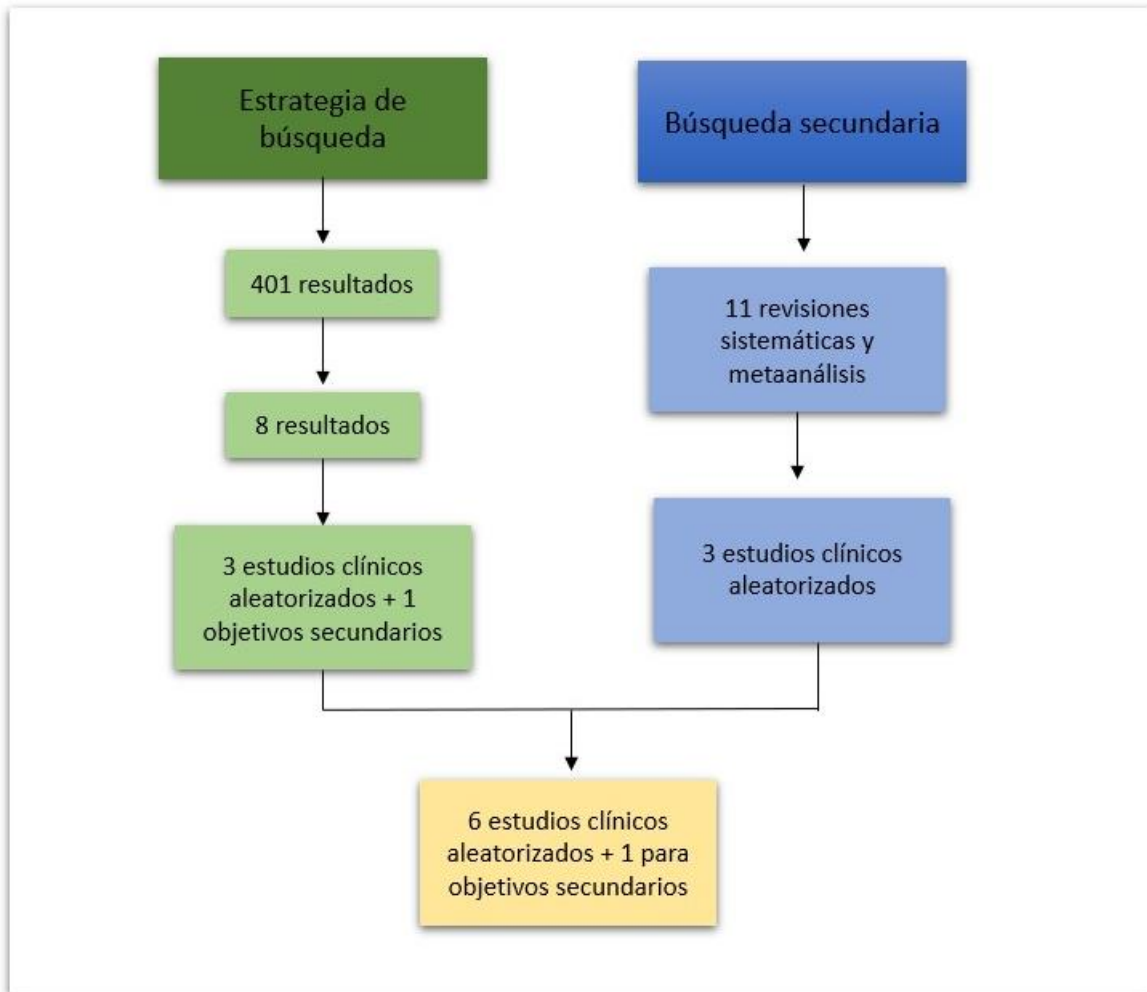
Ovid-Wolters Kluwer

Concepto	Resultados
Hepatocellular carcinoma	597
Y90-TARE	57
Therapeutic Chemoembolization	99
Combinación de Conceptos	83

Resultados de búsqueda

Resultados totales		401
Estudios clínicos aleatorizados	8	Filtrados: 3
Búsqueda secundaria en RS y metanálisis	11	Filtrados: 3
Total		6

Cuadro 1. Estrategias de búsquedas utilizadas



Cuadro 2. Flujo de artículos

PALABRA CLAVE	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SYNONYMS	DEFINITION
Hepatocarcinoma	Carcionma hepatoceular	Hepatoma	Hepatocellular carcinoma	Hepatoma	Neoplasia primaria maligna de células epiteliales del hígado. Va desde un tumor bien diferenciado con Células epiteliales prácticamente indistinguibles de hepatocitos normal a una neoplasia pobremente diferenciada. Las Células pueden ser uniformes o marcadamente pleomórficas, o formar Células gigantes. Muchas clasificaciones han sido sugeridas.
Quimio embolización	Quimio embolización	N/a	Chemoembolization, Therapeutic	N/a	Administración de agentes antineoplásicos junto con un vehículo de embolización. Esto permite una lenta entrega del agente, así como la obstrucción del flujo sanguíneo a la neoplasia
Isótopos de itrio	Isótopos de itrio	N/a	Yttrium radioisotopes	Yttrium isotopes	Isotopos inestables del itrio que decaen o desintegran emitiendo radiación. El átomo de itrio que pesa 82-88 y 90-96 son isótopos radioactivos.

Cuadro 3. Cuadro de descriptores

RESULTADOS:

La escala OPMER tiene como finalidad la evaluación de la calidad metodológica empleada en la elaboración del artículo médico en la cual se consideran el título, los autores, el resumen, palabras clave, introducción, resultados, conclusión y bibliografía.

La guía OPMER como previamente descrito, se conforma por cinco apartados, de los cuales cada uno cuenta con tres determinantes, otorgando cada de ellos un puntaje en especial. Al sumar todos los puntos posibles de la escala, se obtiene una calificación máxima de 20 puntos. Un artículo metodológicamente bien estructurado cuenta con un puntaje mayor de 15.

A continuación, se presenta la tabla donde se encuentran los títulos, autores principales y año de publicación, para posteriormente cumplir con los requisitos de valoración de la escala de **OPMER** los cuales son: la **P**oblación, **M**etodología, **E**stadística y **R**esultados y su evaluación por puntaje.

En la escala OPMER, se encontraron 6 artículos, de los cuales todos ellos contaron con un puntaje mayor a 15, caracterizándolos como metodológicamente bien estructurados.

A su vez, además de la escala de OPMER para la evaluación de calidad, se decidió utilizar el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation) para categorizar de igual manera la evidencia científica y la fuerza de recomendación en cada estudio incluido en esta revisión. Jerarquizando elementos para evaluar evidencia como los son:

Ítems que suben la calidad

- Fuerte asociación.
- Muy fuerte asociación.

- Existencia de gradiente dosis-respuesta.
- Evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.

Ítems que disminuyen la calidad

- Limitaciones en el diseño y ejecución del estudio.
- Inconsistencia de resultados.
- Incertidumbre de que la evidencia sea directa.
- Imprecisión.
- Sesgo de publicación o notificación.

Escala de valoración metodológica de OPMER						
Título	Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma	Randomized Comparison of Selective Internal Radiotherapy (SIRT) Versus Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma	Is radioembolization (90Y) better than doxorubicin drug eluting beads (DEBDOX) for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis? A retrospective analysis	A Comparative Analysis of Transarterial Downstaging for Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Versus Radioembolization	Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared with Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma	Transarterial radioembolization versus drug eluting beads chemoembolization for treatment of inoperable early and intermediate hepatocellular carcinoma: interim results of the randomized controlled TRACE trial
Autor principal	Kolligs et al.	Pitton et al.	Akinwande et al.	Lewandowski et al.	Salem et al.	Dhont et al.
Año	2014	2014	2015	2009	2016	2018
Objetivo	Principal: Calidad de vida en pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma mayores a 18 años Secundarios: Tasa de respuesta, sobrevida general Estudio comparativo, variable objetiva	Principal: Sobrevida libre de enfermedad en pacientes N0, M0 dx con HCC Secundarios: Sobrevida general , tiempo de progresión, tiempo hasta progresión local no tratable. Estudio comparativo con variable objetiva	Principal: Efectividad u tasa de respuesta en pacientes con hepatocarcinoma y trombosis portal Secundarios: Sobrevida general Estudio comparativo	Principal: Tiempo de disminuir etapa. Secundarios: Tiempo de progresión, sobrevida . Estudio comparativo	Principal: Tiempo de progresión Secundarios: Seguridad, tasa de respuesta y tiempo de sobrevida	Principal: Tiempo de progresión Secundarios: Tiempo de progresión local, volumen a los 2 años seguridad y supervivencia global
Población	Estudio clínico aleatorizado con 28 pacientes con CHC irresecable de los cuales se contaba con la estadificación de Barcelona de la sig. Manera: BCLC	Ensayo clínico aleatorizado de 24 pacientes con Carcinoma Hepatocelular, todos ellos en etapa clínica de Barcelona B descritos criterios	Ensayo clínico aleatorizado de 48 pacientes con CHC que además tenían trombosis portal y se estadificaron de la siguiente	Ensayo clínico aleatorizado de 86 pacientes con CHC, estadificados de la siguiente manera: BCLC B (82.5%), C (15.1%) o D (2.3%)	Ensayo clínico aleatorizado de 45 pacientes con CHC, estadificados de la siguiente manera: BCLC A (77%) B (22%)	Ensayo clínico aleatorizado de 68 pacientes con Carcinoma Hepatocelular, todos ellos en etapa clínica de Barcelona B

	A (32,1%), B (46,4%) o C (21,4%)	de selección en artículo, tiene cálculo de la muestra	manera: BCLC A (43.7%), B (50%) o C (3.2%) Criterios de selección bien definidos			
Metodología	Estudio clínico controlado aleatorizado multicéntrico que comparaba la seguridad y cambios en la calidad de vida. Pacientes con HCC irresecable, Child-Pugh \leq B7, rendimiento ECOG ≤ 2 y ≤ 5 lesiones hepáticas (≤ 20 cm de diámetro máximo total) sin diseminación extrahepática se asignaron al azar para recibir TACE (en intervalos de 6 semanas hasta que no se observó realce en la resonancia magnética o progresión de la enfermedad) o SIRT de sesión única.	24 pacientes con HCC NO, M0 irresecables comprobados histológicamente se asignaron al azar 1: 1 para recibir SIRT o DEB-TACE. SIRT podría repetirse una vez en caso de recurrencia; mientras que TACE se repitió cada 6 semanas hasta que no se encontró tejido tumoral viable detectado por resonancia magnética o contraindicaciones prohibidas más tratamiento. Los pacientes fueron seguidos por resonancia magnética cada 3 meses; la evaluación final fue mayo 2013.	Prospectivo, multicéntrico con 28 pacientes con HCC y trombosis portal tratados con DEBDOX y 20 con RE	Un total de 276 pacientes con hepatocarcinoma no resecable fueron tratados con TACE (n:150) o TARE (n:126) TACE: mitomicina 30 mg, adriamicina 30 mg y cisplatino 100 mg mezclado con lipiodol como vehículo del fármaco TARE: Esferas de vidrio TetraSphere. Todos los pacientes fueron sometidos a angiografía mesentérica pretratamiento con Tc99 óutcome principal: Tiempo de downstaging	Se enrolaron 179 pacientes de Octubre 2009 a Octubre 2015 de distintas etapas de Barcelona, el outcome principal fue el tiempo de progresión, los objetivos secundarios eran seguridad, tasa de respuesta y tiempo de sobrevida.	Pacientes con HCC en etapa temprana o intermedia Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) estadio A-B, ampliado a pacientes con estado funcional ECOG 1 y / o trombosis segmentaria de la vena porta (PVT) y no elegible para cirugía Los criterios de exclusión fueron: tratamiento tumoral previo en el mismo segmento, > 50% tumor afectación, PVT principal y lobar, una puntuación de Child-Pugh > 7 y ECOG 2.
Estadística	Pacientes calculados para reclutar fueron 28, dado a que el objetivo principal es calcular la calidad de vida se utilizó una escala usando el cuestionario FACT-Hep. La aleatorización fue lograda con el algoritmo de balance estocástico	Se utilizó el Sistema de análisis estadístico SAS versión 9.2 para análisis exploratorio realizado por un estadista independiente para evadir riesgo de sesgo. Se utilizó el método de Kaplan Meier y análisis descriptivo	Se utilizó t de Student para datos continuos. Fisher y t chi cuadrada para comparación categorica. Las probabilidades de sobrevida se llevaron a cabo con técnica de Kaplan Meier y las diferencias en las curvas de probabilidad según la regresión de multivariante de Cox	Se calculó el análisis estadístico usando el examen de Fisher. En variables dependientes la U de Mann Whithney y en variables dependientes el test de Eilconxon. El Tiempo de respuesta. El seguimiento se determinó según estimación de kaplan Meyer	El tamaño de la muestra se basó en la literatura publicada y los datos piloto. El análisis incluyó el sexo, la distribución del tumor, el número de lesiones, el tamaño del tumor más grande, alfafetoproteína, estado de hepatitis C, BCLC y Child-Pugh. ^{24–26} . Los análisis se realizaron con IBM SPSS y software SAS/STAT.	El resultado principal del estudio será el tiempo de progresión. Se realizará un análisis de Kaplan-Meier para comparar el tiempo de progresión. El índice de riesgo (y el intervalo de confianza del 95 %) se calculará mediante análisis univariados. En términos de resultados secundarios, analizaron tiempo hasta la progresión local y la supervivencia global mediante del análisis de Kaplan Meier. El análisis estadístico de los

						resultados se realizará con la ayuda del software SPSS
Resultados	Sobrevida: 69.2% de los pacientes (n:9) en SIRT y 86.7% (n:13) de los pacientes en TACE estaban vivos a los 6 meses y 6 (46.2%) y 10 (66.7%) estaban vivos a 12 meses	No diferencias significativas en sobrevida libre de enfermedad (180 días en SIRT vs 216 días TACE), no diferencias en sobrevida general	La sobrevida media de los pacientes con DEBDOX fue de 10 meses y 3 meses para pacientes con itrio.	La sobrevida general fue de 73%, 28% y 19% al año, dos años y tres años en el grupo de TACE y 77%, 59% y 45% en el grupo de TARE. Con mediana de 18.7 meses en el grupo de TACE y 35.7 meses en el grupo de TARE	La sobrevida fue de 17.7 meses en TACE y 18.6 meses para itrio	Sobrevida mediana en el grupo TARE fue de 912 días versus 489 días en el grupo DEB-TACE

Escala OPMER	16 puntos	17 puntos	17 puntos	16 puntos	16 puntos	16 puntos
Niveles de calidad de GRADE	Alta calidad	Moderada calidad	Alta calidad	Alta calidad	Moderada calidad	Alta calidad

DISCUSIÓN:

En esta revisión sistemática se evaluó la evidencia actual del uso de radioisótopos de itrio, en comparativa con quimioembolización en el tratamiento de hepatocarcinoma irresecable.

En aspecto de evaluación de calidad, los 6 estudios clínicos muestran una alta calidad de evidencia basada en la metodología usada previamente descrita en el apartado anterior.

Como fortaleza de esta revisión, principalmente, se encuentra la revisión exhaustiva en distintas bases de datos, así como la alta calidad de los artículos encontrados

Los ensayos clínicos consultados revelan la falta de información definitiva respecto al impacto en la mortalidad del uso de radioisótopos de itrio, mientras algunos artículos

brindan una ventaja sobre la quimioembolización, otros ofrecieron mejores resultados para el grupo de radioembolización.

Como ejemplo de lo anterior, las revisiones llevadas a cabo por Kolligs y Akinwande una mejor tasa de sobrevida para la quimioembolización.^{1, 18}

Kolligs y colaboradores realizaron una comparativa en la cual se demostraba una sobrevida a los 6 meses de un 69.2% en el grupo SIRT (Selective Internal Radio Therapy) vs 86.7% en el grupo TACE (Transarterial Chemoembolization), así como una sobrevida de 46.2% en el grupo SIRT y de 66.7% en el grupo TACE en una segunda evaluación a 12 meses.¹⁸

De la misma manera el estudio realizado por Akinwande en 2015 en pacientes con trombosis portal mostró una mejor sobrevida media en los pacientes llevados a quimioembolización con perlas cargadas con doxorubicina (DEBDOX) siendo de hasta 10 meses, en comparativa con 3 meses de aquellos pacientes llevados a radioembolización con itrio.¹

Por el lado contrario tres de las revisiones mostraron mejores resultados para el grupo de radioembolización

Lewandowski en 2009 realizó un estudio clínico aleatorizado con seguimiento a 1, 2 y 3 años, censurando aquellos pacientes que pudieron ser llevados a terapias radicales (trasplante o resección) donde se encontró una sobrevida de 73% a un año, 28% a dos años y 19% a tres años en el grupo TACE y una sobrevida de 77% a un año, 59% a dos y 45% a tres años en el grupo TARE. Con una mediana de sobrevida de 18.7 meses en el grupo TACE vs 35.7 meses en el grupo TARE.¹⁹

El estudio de Salem et al. demostró mejores resultados en sobrevida de los pacientes llevados a Radioembolización, reportando 18.6 meses vs 17.7 meses del grupo de quimioembolización.²⁰

Por último, los resultados del estudio TRACE de Seinstra reportados por Dhont exponen una mejor sobrevida del grupo TARE de 912 días vs 489 días del grupo TACE.²¹

Con resultados que no mostraron significancia estadística se encontró el artículo publicado por Pitton y colaboradores en 2015, donde no se encontró significancia en sobrevida general ni en sobrevida libre de enfermedad (180 días en SIRT vs 216 días en quimioembolización).^{22, 23}

CONCLUSIONES:

Los resultados presentados en esta revisión demostraron que no existe una mejoría significativa en sobrevida secundaria al uso de radioisótopos de itrio en comparativa con el actual estándar de tratamiento el cual es la embolización con agentes quimioterapéuticos.

Dicho resultado no significa que no debe ser considerado como opción, dado a que, a pesar de no mostrar promesa en el ámbito de la sobrevida, evidencia previa muestra mejores resultados en otros ámbitos, como lo son calidad de vida, tiempo de progresión y oportunidad de disminución de la etapa clínica, datos que no fueron tema de análisis en esta revisión.

Como sugerencia, nuevos artículos son necesarios dado al sesgo de la actividad de la enfermedad de base, es decir, la etapa funcional hepática de cada paciente.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

El autor de esta tesis no reporta ningún conflicto de interés.

Esta revisión sistemática no tuvo ningún financiamiento.

REFERENCIAS

1. Akinwande O, K. D. (2015). Is radioembolization (90Y) better than doxorubicin drug eluting beads (DEBDOX) for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis? *Surgical Oncology*, 270-275.
2. Chen IY, A.-V. D. (2021). Hepatocellular carcinoma overview. . *PathologyOutlines.com website*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/livertumorHCC.html>.
3. *Global Cancer Observatory: Liver Fact Sheet*. (2020). Obtenido de <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
4. Cortés-Espinosa T, M.-S. R.-A. (1997). Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis in Mexico: 25 year necropsy review. *Hepatogastroenterology*, 1401-1403.
5. Méndez-Sánchez N, V. A.-E. (2008). Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006 . *Annals of hepatology*, 226-229.
6. Méndez-Sánchez N, A.-R. J. (2004). Etiology of liver vhirrosis in México. *Annals of Hepatology*, 3:3033.
7. Vyas M, X. Z. (2020). Hepatocellular Carcinoma Role of Pathology in the Era of Precision Medicine. *Clin Liver Dis* , 591-610.
8. González Huevo MS, S. Á. (2013). Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Revista de gastroenterología de méxico*, 250-262.
9. Kudo M. Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan: conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. *Oncology* [Internet]. 2010;78 Suppl 1:180–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000315740>
10. Francesco Giammarile, L. B. (2011). EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 1812-1822.
11. Jin-Young Choi, J.-M. L. (2014). CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. *Radiology*, 635-641.
12. Josep M. Llovet, J. F. (2004). The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation*, s115-120.
13. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* [Internet]. 2012;262(1):43–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11110144>

14. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics* [Internet]. 2005;25 Suppl 1(suppl_1):S41-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.25si055515>
15. Juan C. Camacho, V. M. (2015). 90 Y Radioembolization: Multimodality Imaging Pattern Approach with Angiographic Correlation for Optimized Target Therapy Delivery. *Radiology*, 1602-1618.
16. Weber M, Lam M, Chiesa C, Konijnenberg M, Cremonesi M, Flamen P, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05600-z>
17. Kennedy A, N. S. (2007). Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium. . *Int J Radiat Oncol Biol Phy*, 13–23.
18. Kolligs FT, B. J. (2015). Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. . *Liver Int*, 1715 1721.
19. Lewandowski RJ, K. L. (2009;9(8)). Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. . *Am J Transplant*, :1920–8. .
20. Salem R, G. A. (2016;). Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. , 151(6):1155-1163.
21. Seinstra BA, D. L. (2012). Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial. . *Trials* , 13(1):144.
22. Pitton MB, K. R. (2015). Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. . *Cardiovasc Radiol*, 352–60.
23. Seinstra BA, D. L. (2012). Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial. . *Trials* , 13(1):144.

ANEXOS.

Anexo 1. Evaluación OPMER

OPMER

Guía metodológica para el análisis de la literatura médica

Dr. Mauricio Pierdant–Pérez

I

Objetivo

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Patología/Pacientes/ fenómeno a estudiar	¿El objetivo describe de forma adecuada a los pacientes, su patología y la condición clínica en estudio?	
Variable de salida y su medición	¿Se describe de forma adecuada la variable de resultado y se especifica cómo será medida?	
Acción del objetivo	¿El verbo del objetivo permite distinguir el tipo de diseño metodológico?	

II

Población

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Obtención de la población a estudiar	¿Existe una explicación y se justifica la obtención de la muestra en relación al universo de estudio?	
Criterios de selección	¿Se describen de forma adecuada los criterios de inclusión, no inclusión, y en su caso eliminación, de la muestra?	
Cálculo del tamaño muestral	En caso de ser necesario, ¿se describen de forma adecuada los parámetros y la fórmula para calcular el número de pacientes o de repeticiones requeridas?	

III

Metodología

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Variables y su escala de medición	¿Se describen de forma adecuada las variables y la manera en cómo se medirán?	
Calidad de la medición de las variables	¿Se describen de forma adecuada las evaluaciones de repetibilidad inter e intraobservador para las diferentes variables (Kappa, coeficientes de correlación intraclase y límites de Bland y Altman) ?	
Control de sesgos	¿Se describen de forma adecuada los métodos de aleatorización, de regresión o de ajuste de variables utilizados?	

IV

Estadística

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Normalidad de los datos	¿Se describe de forma adecuada el análisis de la normalidad, o en su caso, el uso de análisis no paramétricos?	
Concordancia de los métodos estadísticos con el objetivo	¿Existe coherencia entre el objetivo (diseño) y las pruebas estadísticas utilizadas?	
Planteamiento de modelos para el control de confundidores	En caso de requerir control de confundidores, ¿se describen de forma adecuada los modelos de regresión empleados y su utilidad para contestar el objetivo y controlar la confusión de las covariables?	

V

Resultados

Puntaje máximo: 4 puntos

Determinante	Significado	Puntaje
Estimador y medición de la precisión	¿Se describe de forma adecuada la diferencia entre los grupos en comparación y se agregan intervalos de confianza?	
Adecuada representación gráfica de los resultados	¿Las gráficas y los cuadros incluidos permiten una fácil interpretación de las características y de las diferencias encontradas; incluyen límites de confianza?	
Concordancia de los resultados con el objetivo	¿La descripción de los resultados resuelven de forma coherente las preguntas y los objetivos planteados en el estudio?	

Para el adecuado llenado de esta guía, se recomienda consultar el manual operativo de la guía OPMER.

PUNTAJE TOTAL:

Anexo 2. Nivel de calidad sistema GRADE

Tabla 2 – Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia	
Niveles de calidad	Definición actual
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado

Anexo 3. Clasificación Nivel de Evidencia GRADE

Tabla 3 – Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE				
Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si	Nivel de calidad a posteriori
Estudios aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo	Efecto	Alta
		-1 importante	+1 grande	
Estudios observacionales	Baja	-2 muy importante	+2 muy grande	Moderada
		Inconsistencia	Dosis-respuesta	
		-1 importante	+1 gradiente evidente	
		-2 muy importante	Todos los factores de confusión:	Baja
		No evidencia directa	+1 reducirían el efecto observado	
		-1 importante	+1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	Muy baja
		-2 muy importante		
		Sesgo de publicación		
-1 probable				
		-2 muy probable		