



Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO:  
BIOMEDICINA Y ONCOLOGÍA MOLECULAR**

**Optimización de la selección de pacientes con carcinoma hepatocelular  
a tratamiento con quimioembolización transarterial hepática (TACE)**

**Tesis Doctoral**

María Pipa Muñiz

Junio 2021





Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO:  
BIOMEDICINA Y ONCOLOGÍA MOLECULAR**

**Tesis Doctoral**

**Optimización de la selección de pacientes con carcinoma hepatocelular  
a tratamiento con quimioembolización transarterial hepática (TACE)**

**Autor**

María Pipa Muñiz

**Directores**

María Varela Calvo  
Serafín Costilla García

**Tutor**

Carmen Rodríguez Sánchez





## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Optimización de la selección de pacientes con carcinoma hepatocelular a tratamiento con quimioembolización transarterial hepática (TACE).	Inglés: Optimization of the selection of patients with hepatocellular carcinoma to treatment with transarterial chemoembolization (TACE).
2.- Autor	
Nombre: María Pipa Muñiz	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Doctorado en Biomedicina y Oncología Molecular	
Órgano responsable: Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias	

### RESUMEN (en español)

#### **Introducción:**

El carcinoma hepatocelular es el tumor hepático más frecuente, sin embargo, hasta un 50% de los pacientes se diagnostican en estadio intermedio o avanzado. En los pacientes en estadio intermedio (BCLC-B) el tratamiento que ha demostrado que ejerce un impacto directo en la supervivencia y que se considera de elección es la quimioembolización transarterial hepática (TACE). Además de estos pacientes, tumores en estadio más precoz no candidatos a opciones curativas pueden igualmente recibir este tratamiento siguiendo lo que se denomina la "migración terapéutica". Desde 2007 se ha incorporado la TACE con partículas calibradas cargadas con quimioterapia (DEB-TACE) como un refinamiento técnico que permite realizar el tratamiento de manera más homogénea y con menor paso de la quimioterapia a la circulación sistémica. La mediana de supervivencia obtenida con el tratamiento con TACE en pacientes bien seleccionados es de 30 meses, si bien existe una variabilidad importante entre las distintas series. Esto puede estar justificado tanto por la heterogeneidad de los pacientes en cuanto a carga tumoral, reserva hepática y comorbilidad, como porque, a pesar de que los criterios de indicación de TACE están bien establecidos en las guías clínicas, se ha descrito hasta un 39 % de tratamientos fuera de los criterios recomendados. Por lo tanto, la selección de los pacientes es fundamental para obtener buenos resultados con el tratamiento.

#### **Objetivos:**

Analizar diferentes herramientas pronósticas disponibles para mejorar la selección de los pacientes que reciben tratamiento con DEB-TACE, así como analizar los factores pronósticos en la cohorte de nuestro centro.

#### **Material y métodos:**

Se desarrollaron 3 estudios observacionales:

- En el primero de ellos se realizó un análisis de supervivencia de una cohorte multicéntrica española de pacientes tratados con DEB-TACE y se evaluó la aplicabilidad del *ART-score*.
- Para el segundo artículo se diseñó un estudio observacional unicéntrico de pacientes tratados con DEB-TACE desde octubre de 2008 hasta octubre de 2015. Se evaluaron las variables pronósticas pre y pos-tratamiento con especial interés en los eventos /complicaciones tras la DEB-TACE y se realizó un análisis de las covariables dependientes del tiempo.
- Para el tercer artículo se diseñó un estudio observacional unicéntrico de pacientes tratados con DEB-TACE desde octubre de 2008 hasta octubre de 2017, y en ellos se



valoró la aplicabilidad del score *Six and Twelve* según práctica real.

**Resultados:**

- En el primer estudio se observó que el *ART-score* no es un índice útil para predecir supervivencia en pacientes tratados con DEB-TACE en nuestro medio (mediana de supervivencia de 21 meses en el grupo de 0-1.5 puntos frente a 17 meses en el grupo de  $\geq 2.5$  puntos;  $p = 0.3562$ )
- En el segundo estudio la mediana de supervivencia de nuestra muestra fue de 27 meses. La variable post-TACE que más se relacionaba con la supervivencia fue la ascitis (17 meses vs 28 meses en los que no desarrollaban ascitis;  $p < 0.001$ ), cuya aparición suponía una disminución significativa de la supervivencia. La aparición de ascitis se asoció a los antecedentes de descompensación previa, a hipoalbuminemia y a las cifras de hemoglobina.
- En el tercer estudio, se observó que el score *Six and Twelve* conseguía discriminar 3 grupos con distinta supervivencia (grupo 1:  $< 6$ , mediana de supervivencia de 49.1 meses; grupo 2: 7-12, mediana de supervivencia de 35 meses; grupo 3:  $> 12$ , mediana de supervivencia de 15 meses), si bien su capacidad predictiva no era superior a la de otros índices utilizados como el BCLC o el Child-Pugh.

**Conclusiones:**

- El *ART-score* no es una herramienta útil para la selección de los pacientes.
- La aparición de ascitis tras la DEB-TACE disminuye significativamente la supervivencia de los pacientes.
- Aunque el score *Six and Twelve* es capaz de discriminar grupos con distinta supervivencia su aplicabilidad en nuestro medio es limitada.

**RESUMEN (en Inglés)**

**Introduction:**

Hepatocellular carcinoma is the most frequent liver tumor. However up to 50% of the patients are diagnosed at an intermediate or advanced stage. Multifocal tumors in asymptomatic patients with well-preserved liver function are considered intermediate or Barcelona Clinic Liver Cancer-B stage. In these cases, transarterial chemoembolization (TACE) is the first-line treatment modality, as it exerts a direct impact in overall survival. Moreover, earlier-stage tumors may also be treated with TACE according to the "stage migration treatment" concept if a curative therapy cannot be offered. Since 2007, drug eluting embolic chemoembolization (DEB-TACE) has been incorporated, allowing better standardization of TACE procedure. The mean overall survival obtained in selected patients treated with TACE should be around 30 months. However, there is a significant variability between different series. This could be explained due to the great heterogeneity of patients who are treated with TACE and because a significant percentage of the patients received TACE treatment without following clinical guidelines. Therefore, patient selection is the key to improve effectiveness in TACE treatment.

**Aim:**

The aim of this work is to deeply analyze different tools applied to improve patient selection in our own DEB-TACE sample, as well as determining the main prognostic factors of our patients.

**Material and methods:**

Three observational studies were developed including patients with hepatocellular carcinoma treated with DEB-TACE:

- In the first one a multicentric DEB-TACE cohort was designed to perform an external validation of the *ART-score*.



- The second and third publications evaluated a monocentric cohort that included patients treated with DEB-TACE from October 2008 to October 2015. The prognostic factors before and after treatment were analyzed with special consideration of events after treatment including a time-dependent covariate analysis.
- The third article analyzed a unicentric cohort that included patients treated with DEB-TACE from October 2008 to October 2017. The applicability of the *Six and Twelve score* was evaluated in clinical practice, and it was compared with other scores

**Results:**

- In the first study, the *ART-score* was not able to discriminate different overall survival (OS) in the two groups (median OS was 21 months in the group scoring 0-1.5, and 17 months in the group scoring  $\geq 2.5$ ;  $p = 0.3562$ ).
- In the second publication, median OS in our cohort was 27 months. Ascites after DEB-TACE was related to OS (17 months vs 28 months in those without ascites;  $p < 0.001$ ). The development of post-TACE ascites was associated to previous hepatic decompensation, hypoalbuminemia and low values of hemoglobin.
- The third study observed that the *Six and Twelve score* discriminated three groups with different OS (group 1:  $< 6$ , median OS 49.1 months; group 2: 7-12, median OS 35 months; group 3:  $> 12$ , median OS 15 months). However, its predictive capability was not better than the rest of the analyzed scores like BCLC and Child-Pugh.

**Conclusions:**

- The *ART-score* is not useful in the selection of patients treated with DEB-TACE
- Ascites after DEB-TACE procedure is associated with a decrease in overall survival.
- Although the *Six and Twelve score* is able to discriminate groups by OS, no differences were observed with BCLC, therefore its applicability is limited.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA Y ONCOLOGÍA MOLECULAR.**

## AGRADECIMIENTOS

Si estoy escribiendo este apartado de la tesis es porque he conseguido llegar al final. Que sea lo último que escriba no significa que sea lo menos importante.

Cuando en 2012 presenté mi primer póster sobre tratamiento con quimioembolización transarterial hepática nada vaticinaba que me iba a encargar de actualizar y revisar periódicamente a nuestros pacientes hasta casi 10 años después. A lo largo de estos años hemos presentado comunicaciones orales y tipo póster, hemos publicado artículos, los hemos dejado de publicar, pero la verdad es que todo este proceso me ha enriquecido mucho desde el punto de vista profesional, completando mi formación como médico, porque la teoría está en los libros, pero a investigar se “aprende” investigando.

Me gustaría agradecer en primer lugar a mi mentora y directora de tesis, la Dra. María Varela, que depositó su confianza en mí dándome ese primer listado de pacientes de TACE para revisar. He disfrutado, me he desesperado y he aprendido mucho durante este periplo. Gracias. Quisiera incluir también en este agradecimiento a mi co-director, el Dr. Serafín Costilla, por embarcarse con nosotras en este proyecto de la quimioembolización transarterial hepática.

Este trabajo no habría sido posible sin los miembros del Comité Multidisciplinar de Cáncer Hepático del HUCA, algunos de ellos ya disfrutando una la merecida jubilación. Gracias a las Dras. Susana Sanmartino y Alicia Mesa por su disponibilidad a la hora de revisar las pruebas de imagen y medir realces y al Dr. Manuel Rodríguez por sus certeros comentarios sobre los trabajos que íbamos desarrollando. Me gustaría agradecer también la colaboración de los hepatólogos que participaron con nosotros en el estudio multicéntrico español.

Mis actuales compañeros de trabajo del Hospital de Cabueñes también han estado presentes. En especial la Dra. Rosa García, siempre dispuesta a leer mi trabajo y con cuya opinión siempre he podido contar, la Dra. Covadonga García y los “JASP”, sobre todo a la Dra. Pilar Varela y el Dr. Alejo Mancebo, que siempre me han ayudado a relativizar.



A título más personal, quiero acordarme de mis amigos: los asturianos en Asturias, los asturianos por el mundo y los cántabros. Tanto unos como otros han estado pendientes de la evolución de mi trabajo e incluso tan emocionados como yo con mis avances.

Quisiera dedicarle este trabajo a mi familia: a mis padres, pues con su esfuerzo han conseguido que yo pueda estar escribiendo estas palabras; a mis hermanos, sobre todo a mi hermana, pues juntas hemos intentado sobrellevar las tribulaciones de nuestros respectivos proyectos; y por supuesto, a José Luis, por apoyarme de forma incondicional y por haberme dado ayuda técnica siempre que lo he necesitado.

Y finalmente, me gustaría ensalzar el mérito de los investigadores en este país, sin cuya labor, generalmente poco reconocida, no es posible el avance del conocimiento.

## ABREVIATURAS

**AASLD:** American Association for the Study of the Liver.

**AEEH:** Asociación Española para el Estudio del Hígado.

**AFP:** alfafetoproteína.

**ALT:** alanino-aminotransferasa

**AST:** aspartato-aminotransferasa.

**AUROC:** área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve)

**BCLC:** Barcelona Clínic Liver Cancer.

**Brb:** bilirrubina.

**CBCT:** *Cone-Beam CT* (Tomografía Computarizada de Haz Cónico).

**CHC:** carcinoma hepatocelular.

**CP-score:** score de Child-Pugh.

**cTACE:** quimioembolización transarterial hepática convencional.

**DEB-TACE:** quimioembolización transarterial con Drug-Eluting Beads.

**EASL:** European Association for the Study of the Liver.

**ECOG-PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

**EE:** enfermedad estable.

**EHmet:** enfermedad hepática metabólica.

**FA:** fosfatasa alcalina.

**GGT:** gamma glutamil transpeptidasa.

**HAIC:** infusión intraarterial de quimioterapia.

**HR:** Hazard ratio.

**mRECIST:** Criterios modificados de evaluación de respuesta en tumores sólidos.

**OH:** alcohol.

**P:** progresión.

**PCR:** proteína C reactiva.

**RIQ:** rango intercuartílico.

**RC:** respuesta completa.

**RP:** respuesta parcial.

**RFA:** ablación por radiofrecuencia.

**RM:** resonancia magnética.

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica.

**SG:** supervivencia global.

**TACE:** quimioembolización transarterial hepática.

**TAE:** embolización transarterial hepática.

**TARE:** radioembolización.

**TC:** tomografía computarizada.

**TH:** trasplante hepático.

**VHB:** virus de la hepatitis B.

**VHC:** virus de la hepatitis C.

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>9</b>
1    La quimioembolización transarterial hepática .....	9
1.1    TACE convencional vs DEB-TACE.....	9
1.2    Evaluación de la respuesta al tratamiento .....	12
2    DEB-TACE.....	15
2.1    Series de DEB-TACE.....	15
2.2    Particularidades de la DEB-TACE.....	17
2.2.1    Tamaño de las partículas.....	17
2.2.2    El fármaco.....	17
2.2.3    Esquema terapéutico (programada vs a demanda).....	17
2.2.4    Asociación con otros tratamientos .....	18
3    Selección de pacientes .....	23
3.1    Algoritmos para indicación de TACE.....	24
3.1.1    Subclasificación de Bolondi y criterios de Kinki .....	24
3.1.2    NIACE (tumor Nodularity, Infiltrative nature of the tumor, serum AFP, Child-Pugh stage, ECOG-PS) score.....	27
3.1.3    Hepatoma Arterial-embolization Prognostic (HAP), modified-HAP, HAP-II, HAP-III score .....	29
3.1.4    ALBI score.....	30
3.1.5    STATE score.....	32
3.1.6    Munich score.....	33
3.1.7    Six and Twelve score .....	34
3.1.8    TACE-predict.....	34
3.2    Algoritmos específicos de valoración de re-tratamiento con TACE.....	35
3.2.1    ART score .....	35
3.2.2    SNACOR .....	36
3.2.3    ABCR score .....	38
3.3    Otros índices.....	39
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
1    Evaluación del ART-score como herramienta de selección de pacientes.....	45
2    Análisis de supervivencia de nuestra serie de pacientes con CHC tratados con DEB-TACE. Influencia de los eventos pos-TACE en el pronóstico de los pacientes	48
3    Validación del score “Six-and-twelve score” en práctica clínica real .....	51
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
1    Evaluación del ART-score como herramienta de selección de pacientes.....	53
2    Análisis de supervivencia de nuestra serie de pacientes con CHC tratados con DEB-TACE. Influencia de los eventos pos-TACE en el pronóstico de los pacientes	61
3    Validación del score “Six-and-twelve score” en práctica clínica real .....	70
<b>JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS .....</b>	<b>77</b>

<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>79</b>
1    Evaluación del ART-score como herramienta de selección de pacientes.....	81
2    Análisis de supervivencia de nuestra serie de pacientes con CHC tratados con DEB-TACE. Influencia de los eventos pos-TACE en el pronóstico de los pacientes	86
3    Validación del score “Six-and-twelve score” en práctica clínica real .....	90
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>95</b>
<b>APORTACIONES.....</b>	<b>97</b>
<b>INFORME DEL FACTOR DE IMPACTO .....</b>	<b>101</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>123</b>
<b>PUBLICACIONES.....</b>	<b>129</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Características de los principales sistemas de estadificación del CHC (basado en la primera versión de los mismos). Modificado de Marrero et al [30].	4
<b>Tabla 2:</b> Partículas de embolización [50]	11
<b>Tabla 3:</b> Contraindicaciones absolutas y relativas para TACE [42].	11
<b>Tabla 4:</b> Comparación entre los distintos sistemas de evaluación de respuesta radiológica al tratamiento. Adaptado de Gregory et al. [62]	13
<b>Tabla 5:</b> Series de DEB-TACE.	16
<b>Tabla 6:</b> Ensayos clínicos fase III de la asociación TACE e inmunoterapia.	22
<b>Tabla 7:</b> Subclasificación de Bolondi [105].	26
<b>Tabla 8:</b> Criterios de Kinki para selección de los pacientes para TACE [107].	27
<b>Tabla 9:</b> Variables incluidas en el sistema NIACE.	28
<b>Tabla 10:</b> Clasificación de Child-Pugh	31
<b>Tabla 11:</b> Munich score	33
<b>Tabla 12:</b> Variables para el cálculo del ART-score.	36
<b>Tabla 13:</b> Variables para cálculo de SNACOR [127]	37
<b>Tabla 14:</b> ABCR score [128]	38
<b>Tabla 15:</b> Resumen de los índices publicados para seleccionar los pacientes candidatos a TACE.	40
<b>Tabla 16:</b> Características de los pacientes (de la población global y según ART-score).	54
<b>Tabla 17:</b> Características previas a DEB-TACE-1, tras DEB-TACE -1 y DEB-TACE-2	57
<b>Tabla 18:</b> Variables pronósticas en el análisis multivariado.	60
<b>Tabla 19:</b> Características de la muestra (n=216).	62
<b>Tabla 20:</b> Características comparativas en los períodos $t_0$ y $t_1$ .	63
<b>Tabla 21:</b> Análisis univariado y multivariado con las variables en $t_0$ .	64
<b>Tabla 22:</b> Análisis univariado y multivariado* en el momento $t_1$ .	65
<b>Tabla 23:</b> Eventos pos-DEB-TACE-1.	66
<b>Tabla 24:</b> Características basales asociadas con el desarrollo de ascitis pos-DEB-TACE y regresión de Cox con las variables predictoras de desarrollo de ascitis pos-DEB-TACE.	68
<b>Tabla 25:</b> Características basales de la muestra (n=225).	70
<b>Tabla 26:</b> Análisis univariado y multivariado (resumen).	73
<b>Tabla 27:</b> Características basales en función de la etiología de la cirrosis (Alcohol vs otras).	75
<b>Tabla 28:</b> Comparación entre las características de los pacientes del estudio original y nuestro estudio de validación en DEB-TACE.	81
<b>Tabla 29:</b> Características de las variables del Six and Twelve en el artículo original y las validaciones posteriores.	90
<b>Tabla 30:</b> Análisis univariado tiempo-dependiente.	123
<b>Tabla 31:</b> Análisis multivariado tiempo-dependiente (modelos 1 y 2).	126
<b>Tabla 32:</b> Valores de AUROC y C-index de los distintos scores.	127

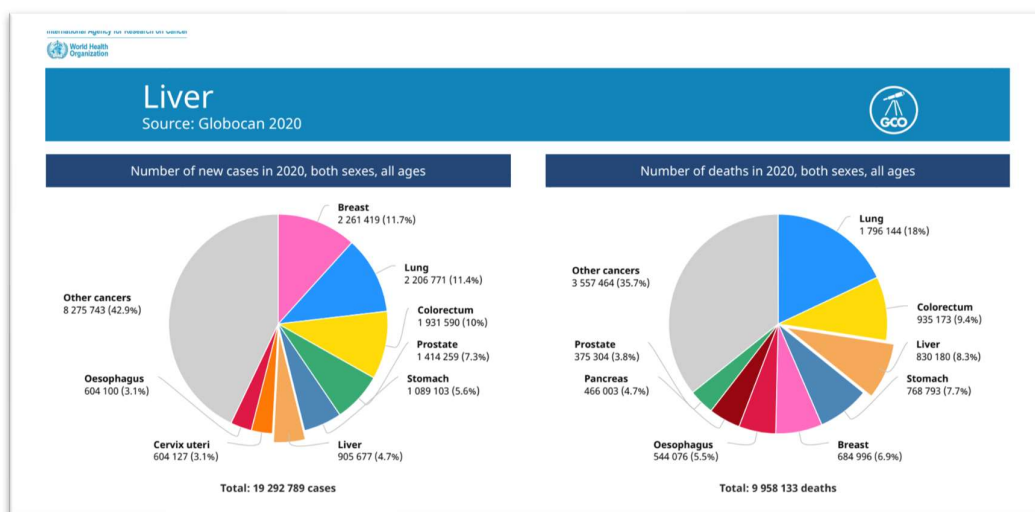


# INTRODUCCIÓN

El cáncer hepático es el sexto cáncer en incidencia a nivel mundial con 905.677 nuevos diagnósticos de tumores hepáticos y de vías biliares a lo largo de 2020. Esto supone un 4.7 % de todos los diagnósticos de cáncer durante este año. En España representa el 2.4% de todos los cánceres diagnosticados. Además, es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel global y la segunda en frecuencia en hombres, cuya tasa de mortalidad es 2-3 veces mayor que en las mujeres

Se han registrado 830.180 muertes atribuidas a cáncer de origen hepático, por lo que este tumor se posiciona por detrás del cáncer de pulmón y del cáncer colorrectal como causa de muerte por cáncer.

El cáncer primario hepático engloba fundamentalmente el carcinoma hepatocelular (CHC) y el colangiocarcinoma intrahepático, suponiendo el primero de ellos entre el 75-85% de los casos [1].



**Figura 1:** Número de nuevos casos de tumores hepáticos y número de fallecimientos secundarios a cáncer hepático en ambos sexos durante el año 2020. Fuente: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.

Los factores de riesgo relacionados con la aparición del CHC son bien conocidos, si bien su frecuencia varía entre las distintas regiones geográficas.



En nuestro medio, los factores etiológicos más relevantes son las infecciones crónicas de origen vírico, tanto por virus de la hepatitis B (VHB) como por el virus de la hepatitis C (VHC), el alcohol, la esteatosis hepática metabólica (EHmet) así como otras causas autoinmunes y metabólicas menos habituales.

A pesar de la estabilización y el descenso de las hepatopatías de origen viral gracias a la efectividad de los nuevos tratamientos antivirales, muchos países de Europa que tradicionalmente se consideraban de bajo riesgo han experimentado un incremento en el diagnóstico de tumores hepáticos. Este hecho se debe principalmente a un cambio en la tendencia de los agentes causales de la enfermedad hepática, con el aumento progresivo de factores metabólicos como son la obesidad y la diabetes [2].

Independientemente de cuál sea el origen del daño hepático, esta neoplasia se asocia en un 90% de los casos a fibrosis avanzada y cirrosis hepática, siendo la enfermedad hepática crónica el principal factor de riesgo asociado a la aparición de CHC [3]. Se ha llegado a describir un riesgo de aparición de CHC entre 1.3-3.7/100 pacientes-año en pacientes cirróticos según la etiología [4, 5].

En lo que se refiere al diagnóstico, el CHC presenta ciertas particularidades que lo diferencian de otros tumores. Esta neoplasia presenta un trofismo fundamentalmente arterial, mientras que el hígado tiene una vascularización tanto portal como arterial. En las pruebas de imagen dinámicas (Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM) que incluyen una fase arterial, una fase portal y una fase de equilibrio) las lesiones compatibles con CHC muestran un patrón radiológico específico que se caracteriza por una captación en fase arterial tardía (hiperdensidad, *wash-in*) con lavado en fase portal y venosa (disminución de la densidad, *wash-out*) [6]. Este patrón de captación presenta una sensibilidad de 60-70% y una especificidad de más del 95% para lesiones de 15-20 mm. Por todo ello, la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), la *American Association for the Study of the Liver* (AASLD) y la Asociación Española para el Estudio de Hígado (AEEH), en consonancia con la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) aceptan el diagnóstico no invasivo de CHC en pacientes con cirrosis hepática que presenten nódulos con comportamiento radiológico típico. La utilización del sistema LI-RADS, como en otros tumores, ha contribuido a homogeneizar los informes radiológicos, si bien se ha demostrado que en pacientes con cirrosis en programa de cribado más de un 68% de los pacientes con lesiones categorizadas como

LIRADS-3 son CHC, y por tanto ha de mantenerse una actitud proactiva para su diagnóstico [7, 8].

En lo que respecta a la biopsia hepática, ésta se emplearía para casos no concluyentes clínicamente (pacientes sin hepatopatía crónica o con posibilidad de lesión metastásica) y/o radiológicamente (tumores hipovasculares). Entre los marcadores tumorales el más estudiado ha sido la alfafetoproteína (AFP). De acuerdo a las guías clínicas, la determinación de marcadores tumorales tiene utilidad en 3 escenarios: 1) como apoyo al diagnóstico; 2) como marcador indirecto de enfermedad avanzada y 3) al igual que en otras neoplasias, como ayuda en el seguimiento, tanto en la valoración de la respuesta al tratamiento como indicador de progresión [2, 9, 10].



**Figura 2:** Imagen patrón captación típico de CHC: a) captación (wash-in) en fase arterial. b) lavado (wash-out) en fase portal. c) lavado (wash-out) en fase venosa.

En la actualidad existe un amplio abanico de modalidades terapéuticas. La cirugía abarca desde la resección hasta el trasplante hepático. El tratamiento percutáneo engloba tanto la etanolización como la ablación con radiofrecuencia o microondas. Dentro del tratamiento loco-regional se incluyen la quimioembolización transarterial hepática (TACE) y la radioembolización (generalmente con Ytrio-90 y en algunos centros europeos con Holmio-166).

En cuanto a las terapias sistémicas, la evolución ha sido muy significativa en los últimos 4 años. Hasta 2017 sorafenib era el único fármaco aprobado como terapia sistémica para pacientes con CHC [11, 12]. En la actualidad, el tratamiento de primera elección ha de ser atezolizumab + bevacizumab, pues ha demostrado superioridad en términos de supervivencia frente a sorafenib y menor deterioro de la calidad de vida [13].

Asimismo lenvatinib ha demostrado no inferioridad respecto a sorafenib y también cuenta con la aprobación de la agencia americana y europea del medicamento para su uso en primera línea [14]. Los tratamientos sistémicos en segunda línea en caso de progresión a sorafenib son regorafenib, cabozantinib y ramucirumab [15-17]. Igualmente, existen datos de seguridad y eficacia con nivolumab, pembrolizumab y con la combinación de nivolumab + ipilimumab [18-20].

Sin embargo, tras el diagnóstico es fundamental realizar una adecuada estadificación que nos ayude a seleccionar el tratamiento con mayor impacto en la supervivencia. A diferencia de otras neoplasias, en las que para su estadiaje se consideran las características del tumor (estadio TNM) y el grado funcional del paciente, en el CHC, al ser un tumor que se desarrolla fundamentalmente sobre pacientes con hepatopatía crónica o cirrosis, es necesario evaluar si el paciente está descompensado o si existe afectación de la función hepática, así como la presencia de síntomas y de otras comorbilidades que puedan condicionar el tratamiento.

Se han propuesto diferentes sistemas de estadificación [21-29]. La siguiente tabla resume las variables empleadas por cada uno de ellos.

**Tabla 1:** Características de los principales sistemas de estadificación del CHC (basado en la primera versión de los mismos). Modificado de Marrero et al [30].

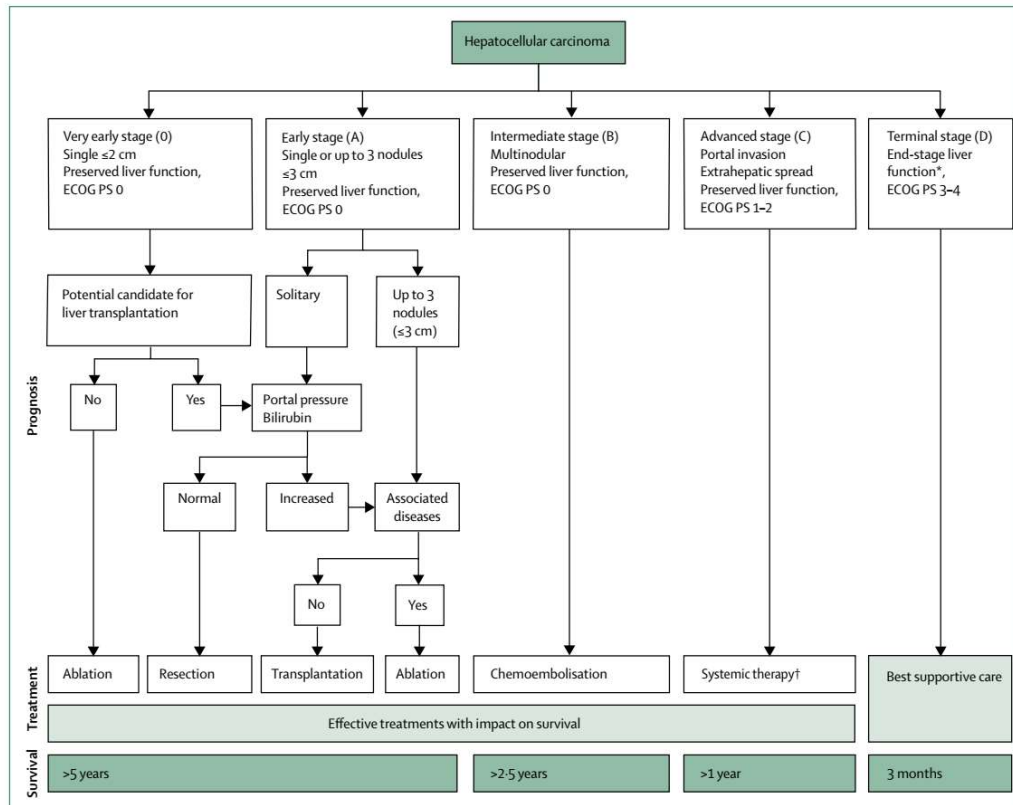
Sistema	Variables del tumor	Variables de la función hepática	Características funcionales del paciente
TNM [28]	Tamaño y número de nódulos. Trombosis portal Enfermedad a distancia	-	-
Okuda [21]	Extensión nódulos (si es >50% de hígado)	Ascitis Bilirrubina (Brb)	-
GRETCH [22]	Trombosis portal AFP	Brb Fosfatasa alcalina (FA)	Karnofsky $\geq$ 80%
CLIP [23]	Número de nódulos y extensión nódulos (si es >50% de hígado)	Score Child-Pugh (CP)	-

	Trombosis portal. AFP		
BCLC [24]	Tamaño y número de nódulos Trombosis portal/invasión vascular Enfermedad a distancia	CP Brb y datos de hipertensión portal	Performance Status (6 estadios)
CUPI [25]	TNM AFP	Ascitis Brb FA	Síntomas (sí/no)
JIS score [26]	TNM	CP	-
Tokyo [29]	Tamaño y número de nódulos	Albúmina Brb	-
HKLC [27]	Tamaño y número de nódulos Trombosis portal/invasión vascular Enfermedad a distancia	Child	Performance Status

TNM: tumor-nodule-metastasis; Brb: Bilirrubina; GRETCH: Group d'Etude et de Traitement du Carcinoma Hépatocellulaire; FA: fosfatasa alcalina; CLIP: Cancer of the Liver Italian Program; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CUPI: Chinese University Prognostic Index; JIS: Japanese Integrated Staging score; HKLC: Hong Kong Liver Cancer; CP: score de Child-Pugh; AFP: alfafetoproteína.

Estos sistemas de clasificación han sufrido diversas modificaciones a lo largo de los años con la finalidad de intentar mejorar su capacidad pronóstica.

Tanto la EASL como la AASLD, recomiendan la aplicación del sistema de clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sistema que ha sido externamente validado. El BCLC relaciona la carga tumoral, evaluando el número y tamaño de las lesiones hepáticas, así como la presencia de invasión vascular y lesiones metastásicas, con la presencia de síntomas en base a la clasificación *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) y con el grado de preservación de la función hepática. El resultado es la diferenciación de 5 grupos de pacientes con una primera línea de tratamiento sugerida en base a la evidencia científica para cada estadio y con diferente pronóstico e impacto en la supervivencia [31].



**Figura 3:** Sistema de clasificación del BCLC en su última actualización de 2018 [31].

El grupo BLCL-0, o CHC muy inicial, incluye pacientes asintomáticos (ECOG PS-0), con nódulos  $\leq 2$  cm, sin datos de extensión a distancia, con función hepática preservada. Se trata de pacientes con diagnóstico precoz y por lo tanto buen pronóstico (>90% de supervivencia a los 5 años). Si los pacientes son potenciales candidatos a trasplante se recomienda evaluarlos para resección. Si no, la primera línea de tratamiento recomendada es la termoablación.

El grupo BCLC-A, o CHC inicial, lo conforman igualmente pacientes asintomáticos con una función hepática preservada que presentan un nódulo único mayor de 2cm o hasta 3 nódulos de diámetro  $\leq 3$  cm. La supervivencia a los 5 años en este grupo de pacientes está entre el 50-75%. En aquellos pacientes con una lesión única, sin datos de hipertensión portal clínicamente significativa y con valores de bilirrubina normales, se recomienda resección. Fuera de estos criterios el tratamiento indicado sería el trasplante hepático o la termoablación percutánea, dependiendo de las características del paciente, de la función hepática, las comorbilidades y la accesibilidad del tumor.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos pacientes con CHC muy iniciales o iniciales que se tratan con resección o termoablación percutánea presentan una tasa de recurrencia del 70 % a los 5 años y no existe en la actualidad un tratamiento adyuvante eficaz.

El estadio intermedio, BCLC-B, lo constituyen pacientes asintomáticos, con función hepática conservada, con tumores multinodulares mayores de 3 cm, sin invasión vascular ni enfermedad a distancia. En estos pacientes la primera línea de tratamiento que se recomienda es la TACE.

El estadio avanzado, BCLC-C, engloba pacientes que pueden tener síntomas leves asociados al cáncer, pero que mantienen una función hepática preservada. A diferencia de los estadios anteriores, éstos presentan invasión vascular y/o enfermedad a distancia, independientemente del tamaño y el número de nódulos.

El último grupo lo forman los pacientes BCLC-D, con CHC en estadio terminal, por progresión clínica en forma de síntomas y/o insuficiencia hepática, no tributarios de trasplante hepático (TH).

El BCLC es además una herramienta dinámica y flexible, pues si existen circunstancias en las que no es posible aplicar un determinado tratamiento, se realiza una “migración de tratamiento”, ofreciéndole al paciente la siguiente opción más apropiada dentro de su estadio pronóstico o del siguiente estadio.

En resumen, los tratamientos con intención curativa como la resección, la ablación y el trasplante hepático están indicados en pacientes con CHC en estadio precoz (BCLC-0 o A), teniendo en cuenta el grado de disfunción hepática a la hora de elegir el tratamiento. Las terapias sistémicas se emplean en pacientes con CHC en estadio avanzado (BCLC-C), consiguiendo supervivencias de más de 1 año. En los pacientes en estadio intermedio, BCLC-B, el tratamiento loco-regional con quimioembolización transarterial (TACE) hepática es la terapia de primera elección.

Sin embargo, a pesar de las recomendaciones de las guías clínicas y de la orientación terapéutica del sistema BCLC, el grupo de pacientes que recibe tratamiento con TACE es más complejo de definir. Por un lado, existen pacientes en estadio intermedio con elevada carga tumoral o función hepática limítrofe sobre los que realizar TACE puede suponer un riesgo, más aún, considerando los buenos resultados obtenidos

## Introducción

con las terapias sistémicas. Por otro lado, en el contexto de “migración de tratamiento”, hay pacientes con CHC en estadios más precoces que van a recibir TACE. Además, algunos autores consideran que existen pacientes BCLC-C bien seleccionados que podrían beneficiarse del tratamiento con quimioembolización. Por lo tanto, realizar una adecuada selección de los pacientes para TACE supone todo un reto para el clínico.

El objetivo de la presente Tesis Doctoral es profundizar en la optimización de la selección de estos pacientes.

## **ANTECEDENTES**

Hasta un 50% de los pacientes con CHC se diagnostican en estadio intermedio o avanzado [32]. En estas circunstancias no es posible ofrecer un tratamiento con intención curativa. Sin embargo, la quimioembolización, en pacientes bien seleccionados sí puede suponer un impacto directo en su supervivencia.

Para conseguir un buen rendimiento en el tratamiento con TACE hay que conocer los dos elementos fundamentales que pueden condicionar el éxito terapéutico: la técnica y el paciente objetivo.

Con respecto al procedimiento, profundizaremos en sus propiedades y sus distintas modalidades, las indicaciones y contraindicaciones, los resultados, cómo evaluar la respuesta y eficacia del mismo y si existen variaciones en la técnica sobre las que se pueda influir que repercutan en una mayor supervivencia

En lo que se refiere a la selección de los pacientes es esencial conocer si existen datos en sus características clínico-analíticas y del tumor que manifiesten un valor pronóstico. Esta información es fundamental tanto al inicio del tratamiento como durante el mismo, puesto que, en pacientes frágiles o con elevada carga tumoral, la realización de TACEs sucesivas puede producir un deterioro de la función hepática que condicione una eventual migración de estadio terapéutico para inicio de tratamiento sistémico y, en consecuencia, su supervivencia.

### **1 La quimioembolización transarterial hepática**

#### **1.1 TACE convencional vs DEB-TACE**

La TACE se considera en la actualidad la primera línea de tratamiento en pacientes con CHC en estadio intermedio frente a la embolización transarterial hepática (TAE). Existen algunos meta-análisis y una revisión Cochrane que no describen diferencias en términos de supervivencia entre ambas técnicas [33-35]. Sin embargo, algunos de ellos muestran ciertos aspectos metodológicos cuestionables, sobre todo en lo referente a la selección de los pacientes y a la comparación entre tratamientos [36]. Por otro lado, varios estudios y una revisión sistemática que comparaban TACE y TAE frente a tratamiento sintomático demostraron una mayor supervivencia de los pacientes tratados con



quimioembolización, por lo que el tratamiento con TACE pasó a ser el de elección [37-39].

La principal aportación de la TACE con respecto a otras técnicas de tratamiento intraarterial es su efecto dual sobre el carcinoma hepatocelular. Por un lado, ejerce una acción isquémica, a través de la inyección de sustancias embolígenas que originan una obstrucción de los neovasos arteriales del CHC y, por otro lado, mediante la adición de sustancias quimioterápicas, desempeña una función citotóxica [40].

En la actualidad se emplean dos técnicas para la realización de TACE: la llamada “TACE convencional” (cTACE) y la TACE “con partículas liberadoras de fármacos” (*Drug Eluting Beads*, DEB-TACE).

Ambas técnicas requieren de un cateterismo arterial periférico a través del que se accede al tronco celiaco, a la arteria hepática y a la arteria mesentérica superior con la finalidad de identificar las principales arterias nutricias y las lesiones hepáticas objetivo del tratamiento. Tanto en DEB-TACE como en cTACE, para obtener la máxima necrosis tumoral junto con la mayor concentración farmacológica a nivel local y la menor citotoxicidad, se intenta que la quimioembolización sea lo más selectiva posible, es decir, de la rama de la arteria nutricia más próxima al tumor. Si no se consigue identificar adecuadamente la arteria nutricia, es posible llevar a cabo una embolización segmentaria o subsegmentaria, si bien habitualmente el grado de necrosis tumoral es menor [41-43].

La generalización del uso de “*cone-beam CT*” en los servicios de Radiología Vascular Intervencionista (con el que se realizan reconstrucciones volumétricas de imágenes en 3D a partir de la arteriografía) ha permitido incrementar la detección de los nódulos y los vasos objetivo de tratamiento previo al procedimiento, así como realizar una mejor valoración angiográfica del resultado tras la embolización [44-47], lo cual impacta en una mayor tasa de respuesta objetiva y mayor duración de la misma [48].

En la cTACE, se utiliza lipiodol, un contraste yodado oleoso, para el transporte del fármaco quimioterápico, generalmente adriamicina o cisplatino, y, posteriormente, se inyecta un agente embolígeno para completar el efecto isquémico. Por su parte, la DEB-TACE emplea partículas embolígenas precargadas con adriamicina que realizan una liberación más lenta y sostenida del agente citotóxico con menor paso del fármaco a la circulación sistémica [49]. En la tabla a continuación se muestran las características de los agentes embolígenos más empleados en TACE.

**Tabla 2:** Partículas de embolización [50]

Tipo de partículas	Dispositivo	Composición
Partículas convencionales	Gelpart (Nippon Kayadu)	Partículas de gelatina porosa
	PVA (Cook)	PVA no esféricas
Microesferas no cargadas	Embosphere (Merit Medical)	Polímero trisacrílico incorporado en gelatina
	Bead Block (Biocompatibles)	PVA esféricas
	Contour SE (Boston Scientific)	PVA esféricas
	Embozene (Celenova)	PMMA con cubierta de polifosfaceno
Microesferas liberadoras de fármaco	DC Bead/LC Bead (Biocompatibles)	PVA modificado con sal de sulfonato sódico
	HepaSphere/QuadraSphere (Merit Medical)	Microesferas SAP

PVA: alcohol polivinilo. PMMA: polimetilmetacrilato. SAP: polímero superabsorbente.

Sin embargo, a pesar de estos principios aparentemente simples, esta técnica presenta una serie de contraindicaciones absolutas y relativas que pueden condicionar la realización del tratamiento.

**Tabla 3:** Contraindicaciones absolutas y relativas para TACE [42]

	Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
<b>Relacionadas con la cirrosis hepática</b>	Cirrosis descompensada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Child-Pugh B (&gt; 8 puntos)</li> <li>• Ictericia</li> <li>• Encefalopatía hepática</li> <li>• Ascitis refractaria</li> <li>• Síndrome hepato-renal</li> </ul> Alteración del flujo venoso portal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosis portal</li> </ul>	Varices esofágicas no tratadas con alto riesgo hemorrágico.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flujo hepatofugal</li> </ul>	
<b>Relacionadas con el CHC</b>	Tumor difuso bilobar Trombosis portal tumoral	CHC > 10 cm
<b>Contraindicación técnica</b>	Fístula arteriovenosa intratable	
<b>Otros factores</b>	Insuficiencia renal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina &gt; 2 mg/d</li> <li>• Aclaramiento de creatinina &lt; 30 mL/min</li> </ul>	Comorbilidades severas Alteración biliar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación biliar</li> <li>• Papila incompetente con aerobilia (por prótesis o cirugía previa)</li> </ul>

CHC: carcinoma hepatocelular

Con respecto a la eficacia y seguridad del tratamiento, el ensayo multicéntrico PRECISION V, que comparó ambos métodos, no halló diferencias significativas en términos de respuesta objetiva entre las dos modalidades técnicas, pero sí una superioridad de la DEB-TACE en lo que se refiere a mejor tolerabilidad, sobre todo en pacientes con mayor carga tumoral y/o peor función hepática [51]. Estos resultados han sido corroborados posteriormente en otros estudios [52-54]. Recientemente, se ha descrito la aparición de alteraciones radiológicas a nivel de la vía biliar y de la porta tras tratamiento con DEB-TACE, si bien se desconoce si su presencia conlleva alguna repercusión clínica más allá del hallazgo radiológico [55, 56].

## 1.2 Evaluación de la respuesta al tratamiento

Independientemente del tipo de quimioembolización realizado es necesario un sistema para evaluar la eficacia del tratamiento. A lo largo de los años se han desarrollado diversos métodos para determinar la respuesta radiológica tras el tratamiento con TACE [6, 57-61].

**Tabla 4:** Comparación entre los distintos sistemas de evaluación de respuesta radiológica al tratamiento. Adaptado de Gregory et al. [62]

	<b>WHO</b>	<b>RECIST y RECIST 1.1</b>	<b>EASL</b>	<b>mRECIST</b>	<b>RECICL</b>
	Tamaño global de la lesión 2-D:  diámetro máximo × longitud máxima (aproximación al área)	Tamaño global de la lesión 1-D:  sumatorio de diámetros máximos de las lesiones	Tamaño del realce arterial y portal 2-D:  diámetro máximo × longitud máxima	Tamaño del realce tumoral en fase arterial 1-D (lesión viable):  sumatorio de diámetros máximos de las lesiones viables	Tamaño de la lesión y de la necrosis tras tratamiento (considerando realces)
<b>RC</b>	Desaparición de todas las lesiones	Desaparición de todas las lesiones objetivo  *RECIST 1.1 incluye también disminución del tamaño de las adenopatías a ≤10mm	Desaparición de todos los realces	Desaparición de todos los realces basales.	100% de necrosis o tasa de reducción tumoral del 100%**
<b>RP</b>	Disminución del área tumoral ≥ 50%	Disminución ≥ 30% del sumatorio de los diámetros	Disminución del área de realce tumoral ≥ 50%	Disminución ≥ 30% del sumatorio de diámetros de las lesiones viables basales	Necrosis o tasa de reducción tumoral entre 50 y <100%
<b>EE</b>	Sin criterios de RP ni de P	Sin criterios de RP ni de P	Sin criterios de RP ni de P	Sin criterios de RP ni de P	Sin criterios de RP ni de P

## Antecedentes

P	Aumento del área > 25%	Aumento de >20% del menor valor de sumatorio de diámetros conseguido  *RECIST 1.1 incluye además aumento absoluto del sumatorio en 5mm	Aumento del área de realce $\geq 25\%$ o aparición de nuevas lesiones.	Aumento de >20% del menor valor de sumatorio de diámetros de lesiones viables.	Crecimiento tumoral >25% independiente mente de la necrosis o lesiones nuevas (intrahepáticas, extrahepáticas o invasión portal).
---	------------------------	--	--	--	---

\*\* Para hallar la tasa de reducción tumoral hay que calcular el producto del diámetro mayor y la longitud mayor del tumor. Posteriormente se calcula:  $[(\text{producto pre-tratamiento} \cdot \text{producto pos-tratamiento}) / \text{producto pre-tratamiento}]$   
 RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; P: progresión; WHO: World Health Organization; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; mRECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors modificados; EASL; European Association for the Study of the Liver; RECICL: Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver.

En la actualidad los criterios que están aceptados por las guías europea y americana para la evaluación de la respuesta en el tratamiento loco-regional (TACE incluida) son los criterios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* modificados (mRECIST) [60], pues han demostrado una mejor correlación entre el grado de respuesta y la supervivencia [63].

De acuerdo con estos criterios la respuesta se determina en función de la variación en la suma de los diámetros de las áreas con realce de contraste en fase arterial, respecto al valor inicial, considerando las áreas con hipercaptación o hiperrealce como áreas de tumor viable.

De este modo, se define *respuesta completa (RC)* como la ausencia de captación de contraste en las lesiones; la *respuesta parcial (RP)* como la disminución de al menos el 30% de la suma de los diámetros de la lesión viable; la *progresión (P)* como el aumento de al menos el 20% de la lesión viable y/o aparición de nuevas lesiones y la *enfermedad estable (EE)* como aquellos casos que no cumplen criterios ni de respuesta parcial ni de progresión.

Se ha demostrado que la obtención de RC inicial conlleva un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes [64, 65], así como la consecución de RC con 2-3 TACEs sucesivas [66, 67].

## 2 DEB-TACE

En el Hospital Universitario Central de Asturias la técnica empleada para la realización de quimioembolización transarterial hepática desde 2007 es la DEB-TACE, tanto por su seguridad como por la experiencia de los radiólogos. A continuación, se detallarán los aspectos más relevantes de esta técnica.

### 2.1 Series de DEB-TACE

Los pacientes BCLC-B en historia natural presentan una mediana de supervivencia de 16 meses [68]. A pesar de no ser un tratamiento con intención curativa, se han descrito medianas de supervivencia de hasta 48.6 meses en pacientes cuidadosamente seleccionados tratados con TACE [69]. De este modo, las guías clínicas y las recomendaciones de expertos indican que el objetivo razonable es conseguir una mediana de supervivencia igual o superior a 30 meses con este tratamiento [70]. Sin embargo, existe una gran variabilidad en los resultados de supervivencia global entre las distintas series de TACE publicadas. Esto parece deberse a diferencias tanto en la selección de los pacientes en cuanto a reserva hepática, comorbilidad y carga tumoral, como en la realización de la técnica. Hay que tener en cuenta que el tratamiento con quimioembolización transarterial hepática no es exclusivo de los pacientes con CHC en estadio intermedio, sino que también pacientes con tumores en estadios más precoces pueden recibir este tratamiento. Además, aunque las guías europea y americana limiten esta terapia a pacientes en estadio BCLC 0, A o B, algunos grupos asiáticos también tratan pacientes con tumores en estadio avanzado, lo que dificulta la interpretación de los resultados de supervivencia del tratamiento con TACE.

A continuación, en la tabla, se describen las características de las principales series de DEB-TACE.

**Tabla 5:** Series de DEB-TACE.

Serie	Año	n	Mediana de supervivencia, meses (IC 95%)	Etiología (%)	Child-Pugh (n)	BCLC (n)
Burrell [69]	2012	104	47.7 (37.9-57.5)	VHC (61%)	A: 99 B: 4	A: 41 B: 63
Malagari [71]	2012	173	43.8 (rango 1.2 - 64.8)	Viral (97%)	A: 102 B: 71	A: 38 B: 135
Golfieri [52]	2014	89	29 (N.E.)	Viral (70.5%)	A: 75 B: 14	A: 41 B: 26 C: 22
Megías Vericat [72]	2015	30	30.67 (22.6-38.7)	VHC (63.3%)	A: 14 B: 16	N.E.
Facciorusso [73]	2016	145	32 (24-39)	VHC (59.3%)	A: 129 B: 16	0: 5 A: 53 B: 81 C: 6
Lee [74]	2016	106	46.6 (42.1-51.1)	VHB (75%)	A: 85 B: 21	A: 20 B: 77 C: 9
Sánchez-Delgado [75]	2018	147	22.8 (19.6-25.9)	VHC (68.8%)	A: 123 B: 16 C: 1	A: 50 B: 85 C: 5 D: 1
Peisen [76]	2020	179	29.4 (24.4-34.5)	VHC (28%) ≈ OH (31%)	A: 136 B: 41 C: 2	0: 2 A: 47 B: 88 C: 38 D: 4

n: tamaño muestral; CP: Child-Pugh. VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; OH: alcohol; N.E. no especificado; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer. IC: intervalo de confianza.

## 2.2 Particularidades de la DEB-TACE

Existe una importante variabilidad entre la cTACE y la DEB-TACE, y aunque, a día de hoy, las guías clínicas no se decantan a favor de una técnica de quimioembolización sobre otra, el uso de partículas precargadas permite una mayor estandarización y reproducibilidad de la misma [77]. Estas son las variables sobre las que se puede influir para intentar mejorar los resultados del procedimiento:

### 2.2.1 Tamaño de las partículas

El diámetro de las partículas liberadoras de fármaco ha sido causa de controversia y de numerosos estudios al respecto. El uso de partículas de pequeño tamaño (70-150  $\mu\text{m}$  y 100-300  $\mu\text{m}$  frente a 300-500  $\mu\text{m}$ ) se correlaciona con una mejor respuesta, menor tasa de complicaciones y mayor supervivencia [78, 79]. Esto se atribuye a una mayor capacidad de penetración de estas partículas en la vascularización tumoral y a una distribución más homogénea en el lecho vascular distal [80]. Aunque no hay una clara recomendación en las guías clínicas, la tendencia actual es la utilización de “partículas pequeñas”.

### 2.2.2 El fármaco

Las partículas empleadas en DEB-TACE están formadas por polímeros con carga negativa, por lo que los fármacos a aplicar deben tener carga positiva [81]. Un grupo de quimioterápicos con estas características son las antraciclinas. Por ello, el citotóxico más comúnmente empleado es la adriamicina. En DEB-TACE, la utilización de partículas precargadas permite una liberación farmacológica más controlada, a diferencia de la cTACE [49]. La dosis de carga es de 25-37.5 mg de adriamicina por mL de DcBeads, conteniendo cada vial 2mL de Dc-Beads. Estas partículas ya cargadas se mezclan y se suspenden posteriormente en un medio contraste no iónico antes de su inyección. Generalmente, se recomiendan dosis de 75 mg de adriamicina si la carga tumoral es baja (CHC dentro de criterios de Milán) y hasta 150 mg en pacientes con tumores de mayor tamaño [82].

### 2.2.3 Esquema terapéutico (programada vs a demanda)

Para que el tratamiento sea eficaz suele requerirse más de una sesión de quimioembolización [66]. De este modo, las sucesivas sesiones de tratamiento loco-regional pueden realizarse de forma prefijada (programada), o a demanda, en función de



la respuesta radiológica. En el momento actual no existe evidencia de recomendación de un esquema terapéutico sobre otro, pero se han descrito mayores efectos secundarios en aquellos casos en los que las sesiones de TACE se realizan a intervalos fijos, lo que puede suponer el fin del tratamiento para algunos pacientes [77, 83]. La mayoría de los grupos siguen un esquema de tratamiento de TACE a demanda para evitar sobre-tratamiento y minimizar las posibles complicaciones relacionadas con el mismo.

#### 2.2.4 Asociación con otros tratamientos

Con el objetivo de obtener un mejor control de la enfermedad tumoral, así como un mayor impacto en la supervivencia de los pacientes se ha estudiado el uso de TACE combinado con distintas modalidades terapéuticas.

##### 2.2.4.1 *Combinación de TACE con tratamiento percutáneo*

El objetivo de combinar la termoablación con la quimioembolización es aumentar el volumen y la intensidad de la necrosis tumoral. Por un lado, la necrosis coagulativa producida por la termoablación aumenta la vulnerabilidad del tejido al efecto citotóxico de la quimioembolización. Por otro lado, la TACE, al proporcionar la embolización de los neovasos tumorales, reduce la disipación del calor liberado durante la termoablación potenciando su acción [84, 85].

Se han publicado varios estudios que combinan el tratamiento percutáneo, tanto etanolización como ablación por radiofrecuencia (RFA), con TACE. La mayoría de ellos fueron realizados en pacientes BCLC-A, con lesiones únicas, tratadas con cTACE. Estos ensayos clínicos muestran una mayor duración de la respuesta en la lesión tratada, así como un impacto a largo plazo en la supervivencia [86, 87].

Existen pocos datos acerca de la combinación de ablación con DEB-TACE y la mayoría de los pacientes presentaban igualmente lesiones únicas no candidatas a resección. Los resultados obtenidos sobre tratamiento combinado de DEB-TACE con RFA en estos estudios, uno de los cuales incluía el análisis de explantes, también denotan unas mejores medianas de supervivencia y tasa de respuesta a tratamiento [84, 88]

Con respecto al uso de tratamiento combinado con TACE+ RFA en pacientes en estadio intermedio un metaanálisis muestra una mayor tasa de respuesta, así como mejor supervivencia global, pero es necesario considerar estos datos con cautela pues han sido extraídos de estudios muy heterogéneos, en su mayoría retrospectivos no aleatorizados y

con una mayoría de pacientes tratados con cTACE [89]. La información relativa al tratamiento combinado con DEB-TACE + RFA para pacientes en estadio intermedio es más escasa aún si cabe. Se ha publicado un estudio retrospectivo chino que comparaba DEB-TACE (n=74) vs DEB-TACE+RFA (n=28) en pacientes con CHC uni y multinodular. Describía mejores tasas de respuesta con el tratamiento combinado, pero no fue posible valorar la supervivencia por tener un período corto de seguimiento. Además, incluía también pacientes con invasión vascular y con presencia de síntomas en ambos grupos, así como pacientes Child C en el grupo control con DEB-TACE. Estos criterios de tratamiento más laxos difieren en cierta medida de los utilizados en países occidentales [90].

Dado el limitado número de estudios de los que disponemos existe igualmente poca información con respecto al esquema de tratamiento a seguir en los pacientes en lo que se considere este tratamiento combinado. No han sido publicadas unas recomendaciones claras, basadas en evidencia científica, sobre si realizar TACE o RFA de inicio. Por normal general, se realiza la quimioembolización y a continuación la RFA en un intervalo menor a 24h.

En nuestro centro, la indicación de combinación de tratamiento loco-regional se realiza de forma individualizada y siempre tras valoración del caso en el comité multidisciplinar. La experiencia es escasa, y si bien es cierto que observamos cierta tendencia a que la respuesta radiológica sea más duradera es a costa de que el síndrome pos-embolización sea más prolongado y doloroso.

#### 2.2.4.2 *Combinación de distintas modalidades de tratamiento intraarterial*

Se ha estudiado también el tratamiento secuencial con cTACE seguido de DEB-TACE en pacientes con lesiones de gran tamaño con resultados prometedores, con una mayor tasa de complicaciones leves en el grupo de tratamiento combinado [91].

La experiencia sobre la asociación de TACE con radioembolización es exigua. Un estudio retrospectivo coreano describe el tratamiento de hepatocarcinomas bilobares mediante la combinación de radioembolización (TARE) y TACE. Para ello tratan las lesiones de pequeño tamaño mediante cTACE durante la arteriografía de planificación y posteriormente aplican TARE sobre el nódulo dominante. La finalidad es disminuir el riesgo de deterioro de la función hepática tras una TARE extensa, asegurando también la eficacia del tratamiento [92]. En el Hospital Universitario Central de Asturias se ha

realizado este tratamiento combinado utilizando DEB-TACE en pacientes con CHC bilobares tras evaluación individualizada en el comité multidisciplinar. De forma esporádica se ha empleado también la TARE tras respuesta parcial o recidiva tras una respuesta completa con la intención de retrasar el inicio de terapia sistémica.

#### 2.2.4.3 *Combinación de TACE con inhibidores multiquinasa*

Los buenos resultados de sorafenib (fármaco inhibidor multiquinasa con efecto antiproliferativo y antiangiogénico) en pacientes con CHC en estadio avanzado generaron grandes expectativas también en pacientes con enfermedad tumoral en estadio intermedio [11, 12]. La hipoxia generada por la TACE actúa como un factor estimulante de la neoangiogénesis, por lo que la adición de un mecanismo antiangiogénico podría ejercer un efecto antitumoral sinérgico.

En este sentido, entre 2012 y 2020 se desarrollaron cuatro ensayos clínicos para evaluar el uso de tratamiento combinado con TACE + sorafenib vs TACE [93-96].

En 2011, Kudo et al. desarrollaron un ensayo clínico en fase III que comparaba el uso adyuvante de sorafenib tras cTACE [93].

En 2016 y 2017 se publicaron los resultados de dos ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, el estudio SPACE [94] y el TACE-2 [95]. Ambos ensayos comparaban sorafenib + DEB-TACE vs placebo + DEB-TACE, con inicio de la terapia sistémica a dosis plenas (800 mg/día) antes de la quimioembolización (3-7 días antes en el SPACE y 2-5 semanas antes en el TACE-2) y con DEB-TACE programada en el estudio SPACE y DEB-TACE a demanda en el TACE-2.

Por último, en 2019, nuevamente el grupo japonés de Kudo et al. elaboró el ensayo clínico TACTICs [96], que compara cTACE a demanda vs sorafenib + cTACE a demanda, administrando sorafenib a mitad de dosis de forma neoadyuvante, entre dos y tres semanas antes de la cTACE.

En los tres primeros estudios los resultados fueron poco alentadores, pues no se observó beneficio en la asociación de sorafenib al tratamiento con TACE. Mientras que, en el ensayo TACTICs se describe una mayor tasa de supervivencia libre de progresión con la combinación sorafenib + cTACE. Aunque plantean un nuevo enfoque en el uso de sorafenib como terapia neoadyuvante, con un menor número de efectos secundarios descritos, una menor tasa de suspensión del fármaco y una mayor duración del tratamiento

[97], es difícil comparar sus resultados con los obtenidos en los estudios previos debido a la existencia de ciertas particularidades metodológicas.

En primer lugar, evalúa como objetivo primario la supervivencia libre de progresión, definiéndola como el tiempo desde el reclutamiento hasta el momento en que aparecen eventos que impidan continuar el tratamiento con TACE, tanto por falta de respuesta al tratamiento, como por incremento en la carga tumoral (progresión intrahepática intratable, invasión vascular o extensión extrahepática) o por deterioro severo e irreversible de la función hepática. Para determinar la respuesta radiológica y el fallo o refractariedad a TACE aplicaron los criterios RECICL y los de la *Japan Society of Hepatology* (JSH) [61, 98] respectivamente, que se emplean mayoritariamente en Japón. Los estudios previos evaluaban la supervivencia libre de progresión según criterios exclusivamente radiológicos (mRECIST, RECIST 1.1), a excepción del ensayo SPACE, que planteaba el concepto de “progresión no candidata a tratamiento con TACE” (“*unTACEable progression*”), con criterios radiológicos según mRECIST y clínicos, más estrictos que los considerados en el ensayo TACTICs. En segundo lugar, aunque la supervivencia global era uno de los objetivos primarios del ensayo, no se describen datos al respecto, por lo que no es posible determinar el impacto de este esquema terapéutico sobre la supervivencia. Por último, la ausencia de placebo en el brazo control puede limitar la interpretación de la eficacia y tolerabilidad del tratamiento combinado.

Por lo tanto, será necesario llevar a cabo nuevos estudios para determinar si realmente esta asociación tiene impacto en la supervivencia global y, en caso afirmativo, cuál es el mejor protocolo de tratamiento e incluso, valorar si la utilización de DEB-TACE aporta mejores resultados.

Existe, asimismo, algún ensayo clínico en fase III para el estudio de la combinación de sorafenib + TACE vs sorafenib en CHC en estadio avanzado (NCT01829035).

Además de sorafenib, se ha evaluado la combinación de cTACE con otras pequeñas moléculas tirosin-kinasa como brivanib y orantinib sin objetivar incrementos en la supervivencia, ni siquiera en un análisis de eficacia en el subgrupo de pacientes BCLC-B tratados con cTACE + orantinib [99, 100].

#### 2.2.4.4 Combinación de TACE con inhibidores de los puntos de control inmunitario

En los últimos años, el desarrollo de la inmunoterapia ha supuesto un cambio en el paradigma de la terapia antitumoral. Se sabe que el tratamiento loco-regional produce una liberación de antígenos tumorales estimulando una respuesta tumoral inmunogénica y se postula que la asociación con fármacos antiCTLA-4 y/o con antiPD-1/ antiPDL-1 puede mejorar los resultados de la TACE [13, 18-20].

Como puede verse reflejado en la siguiente tabla, están en marcha diversos ensayos clínicos fase II y III con inmunoterapia asociada a TACE y con combinaciones de inmunoterapia e inhibidores multiquinasa, tanto en pacientes candidatos ideales a TACE en estadio intermedio como en estadio avanzado.

**Tabla 6:** Ensayos clínicos fase III de la asociación TACE e inmunoterapia.

Tratamiento	Estadio CHC	Identificador
TACE + Bevacizumab / Durvalumab vs TACE + placebo	Intermedio	NCT03778957
DEB-TACE + Lenvatinib vs DEB-TACE + Sorafenib vs DEB-TACE + antiPD-1	Intermedio y avanzado	NCT04229355
TACE + Atezolizumab / Bevacizumab vs TACE	Intermedio	NCT04712643
Lenvatinib + Pembrolizumab + TACE	Intermedio	NCT04246177
Nivolumab / Ipilimumab + TACE	Intermedio	NCT04340193
Regorafenib + Nivolumab + TACE	Intermedio	NCT04777851
TACE/TAE + Nivolumab vs TACE/TAE	Intermedio y avanzado (sin lesiones extrahepáticas)	NCT04268888

#### 2.2.4.5 Combinación de TACE con *radioterapia externa estereotáxica*

La radioterapia externa clásicamente no se incluye en los árboles de decisión de tratamiento debido a la importante hepatotoxicidad que ocasiona. Sin embargo, los buenos resultados obtenidos con la radioembolización y la aparición de nuevos dispositivos de radioterapia más selectivos, como la radioterapia estereotáxica han vuelto a reavivar el interés por esta modalidad terapéutica.

Han sido publicados algunos metaanálisis en los que se valora el papel de la radioterapia combinada con quimioembolización (cTACE) frente a radioterapia o quimioembolización [101, 102]. Los resultados son a priori favorables para el tratamiento combinado en lo que se refiere a supervivencia y tasa de respuesta. Sin embargo, presentan varias limitaciones, pues no existe un gran número de estudios disponibles que comparen la asociación de TACE y radioterapia y la mayoría de ellos son retrospectivos e incluyen, además, técnicas de radioterapia heterogéneas y pacientes en distintos estadios tumorales, muchos de ellos avanzados. En lo que sí coinciden la mayoría de los artículos es en que la combinación de radioterapia y quimioembolización presenta un mayor porcentaje de complicaciones.

### 3 Selección de pacientes

El segundo factor clave en el tratamiento con TACE es la selección de los pacientes. En nuestro medio, los pacientes candidatos a recibir tratamiento con TACE son los pacientes asintomáticos con una función hepática preservada y que presentan tumores multinodulares sin signos de invasión vascular ni extensión a distancia. Este grupo de pacientes está constituido por pacientes con cargas tumorales variables tanto en número como en tamaño de nódulos, con hepatopatías crónicas de etiologías diversas y de distinto curso clínico y con una función hepática conservada, pero también variable, con pacientes tanto Child A como B (Child-Pugh hasta 8). Además, la TACE también se puede aplicar en pacientes con tumores uninodulares, en estadios más precoces, en casos en los que no sea posible ofrecer un tratamiento con intención curativa (“migración de tratamiento”).

En resumen, el conjunto de pacientes que se tratan con TACE consta de un grupo de candidatos “ideales” muy heterogéneo en sí mismo (los pacientes en estadio BCLC-B) y del que se estima que menos de un tercio son candidatos óptimos para el tratamiento. A esto hay que añadir los pacientes en estadios más precoces y, a priori con menor carga tumoral, pero con comorbilidades que, en algunos casos, impiden plantear un tratamiento

curativo. Por lo tanto, uno de los mayores retos del tratamiento con TACE es la adecuada selección de los pacientes.

Existen dos momentos cruciales en la selección de los pacientes para quimioembolización. El primero corresponde con la indicación de la primera TACE. En este caso, es conveniente valorar si existen datos basales en las características de los pacientes y del tumor que pronostiquen una mejor respuesta al mismo. En el segundo momento hay que determinar la pertinencia de TACEs sucesivas o re-tratamiento frente a realizar una migración a tratamiento sistémico en caso de persistencia de enfermedad tumoral. Para ello es necesario considerar, en primer lugar, la respuesta tumoral, es decir, si el tratamiento está siendo eficaz para el control de la enfermedad. Por otro lado, y teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos con las moléculas de terapia sistémica, hay que evaluar si el paciente es candidato a continuar recibiendo tratamiento con quimioembolización. Esto supone en algunos casos valorar el riesgo-beneficio de someter a un paciente frágil o con elevada carga tumoral a TACEs sucesivas con la posibilidad de que se produzca una disfunción hepática irreversible que pueda limitar las opciones de tratamiento sistémico así como su supervivencia.

La “refratariedad o fallo del tratamiento” junto con la idoneidad clínica del paciente para el tratamiento es lo que engloba el concepto de “progresión intratable”. Si bien los criterios clínicos de progresión están bien establecidos, la definición de refratariedad varía según las distintas sociedades científicas [94, 103, 104].

A lo largo de estos años han aparecido un gran número de índices y algoritmos con la finalidad de intentar mejorar tanto la indicación inicial de TACE como la de TACEs consecutivas. A continuación, se realizará una relación de los más relevantes.

### 3.1 Algoritmos para indicación de TACE

#### 3.1.1 Subclasificación de Bolondi y criterios de Kinki

En 2012, Bolondi et al. [105] realizaron una subclasificación de los pacientes BCBL-B. Para ello, consideraron los criterios expandidos de trasplante “up-to-7” (la suma del diámetro del nódulo principal y del número de nódulos debe ser  $\leq 7$ ) [106], la función hepática basada en el índice de Child-Pugh y la presencia de trombosis parcial de la porta. Al igual que en la clasificación BCLC intentaron ligar cada grupo de pacientes a una recomendación terapéutica:

- BCLC-B1: pacientes con cirrosis compensada, sin descompensaciones previas, con función hepática preservada (Child A o  $B \leq 7$ ) y asintomáticos (ECOG-PS 0) con ausencia de trombosis portal y un tamaño tumoral dentro de criterios “up-to-7”. En estos pacientes la TACE sería el tratamiento de primera línea, y en casos seleccionados el trasplante hepático.
- BCLC-B2: pacientes asintomáticos (ECOG-PS 0), Child A, con un número y tamaño de lesiones que excede el “up-to-7”, con ausencia de trombosis portal y sin ascitis ni ictericia. En este grupo de pacientes la TACE podría estar indicada, considerando la radioembolización en pacientes con carga tumoral elevada.
- BCLC-B3: pacientes asintomáticos (ECOG-PS 0), sin trombosis portal, que también exceden los criterios “up-to-7” y que presentan un Child B7. Se consideran pacientes con alto riesgo de descompensación, por lo que la TACE puede realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta la posibilidad de pasar a terapia sistémica.
- BCLC-B4: pacientes Child-Pugh B descompensados con ascitis e ictericia, independientemente de la carga tumoral, pero sin trombosis portal. En estos pacientes, si existe contraindicación para realización de trasplante hepático, dado su mal pronóstico, el tratamiento a considerar serían las medidas paliativas y de soporte.
- BCLC-Quasi-C: pacientes Child A con trombosis venosa portal no definida o segmentaria. La primera opción terapéutica, sobre todo si la sospecha de trombosis es elevada, sería sorafenib. Si bien, no existe contraindicación absoluta para TACE o TARE en pacientes con trombosis parcial de la porta y función hepática conservada.



**Tabla 7:** Subclasificación de Bolondi [105].

Subclasificación BCLC	B1	B2	B3	B4	Quasi-C
Score CP	5-6-7	5-6	7	8-9	5-6
Sobrepasa criterios de Milán, pero dentro de “up-to-7”	Sí	No	No	Cualquiera	Cualquiera
ECOG-PS	0	0	0	0-1	0
Trombosis portal	No	No	No	No	Sí
Tratamiento primera línea	TACE	TACE TARE		Síntomas	SOR
Alternativa	TH TACE + ablación	SOR	Ensayos clínicos TACE SOR	TH	TACE TARE

CP: score Child-Pugh; TH: trasplante hepático; TARE: radioembolización.

Sin embargo, esta subclasificación tenía varios puntos controvertidos que limitaron su aplicación. En primer lugar, consideraba BLCB-B a los pacientes con función hepática preservada con tumores únicos mayores de 5cm, es decir, fuera de criterios de Milán, que según la clasificación BCLC pertenecerían al grupo A, candidatos teóricos a tratamiento con intención curativa. Igualmente, pacientes con trombosis portal tumoral, clasificados como estadio avanzado, fueron también incluidos como pacientes en estadio intermedio (BCLB-quasi C). En segundo lugar, ninguna orientación terapéutica se plantea a los pacientes del grupo B3, salvo dentro de ensayos clínicos. Por último, el grupo B4 es casi tan heterogéneo como el BCLC-B original, al menos en términos de tratamiento y pronóstico, puesto que engloba pacientes que podrían ser candidatos a trasplante hepático, con posibilidad de curación tanto del CHC como de su enfermedad hepática, como pacientes para tratamiento sintomático.

Posteriormente, a partir del trabajo previo de Bolondi y colaboradores, se desarrolló una versión simplificada de esta subclasificación conocida como los criterios de Kinki [107].

Los pacientes BLCL-B se subdividen de acuerdo con su función hepática (Child-Pugh  $\leq 7$  vs  $>7$ ) y su carga tumoral (tumores que sobrepasan los criterios de Milán, pero están dentro de criterios “up-to-7” y los que sobrepasan ambos).

- B1: Child-Pugh  $\leq 7$  y criterios “up-to-7”.
- B2: Child-Pugh  $\leq 7$ , pero excede los criterios “up-to-7”.
- B3: Child-Pugh  $>7$ , independientemente del tamaño tumoral.

**Tabla 8:** Criterios de Kinki para selección de los pacientes para TACE [107]

Subclasificación BCLC	B1	B2	B3	
CP	5-6-7	5-6-7	8, 9	
Sobrepasa criterios de Milán, pero dentro de “up-to-7”	Sí	No	Cualquiera	
			Sí	No
			B3-a	B3-b
Intención de tratamiento	Curativa	No curativa/paliativa	Curativo	Paliativa
Tratamiento primera línea	Resección Ablación TACE superselectiva	DEB-TACE HAIC Sorafenib	TH Ablación TACE superselectiva	HAIC DEB-TACE selectiva
Alternativa	DEB-TACE (lesiones grandes o CP-7) B-TACE	cTACE	DEB-TACE B-TACE HAIC	Tratamiento sintomático

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CP: score Child-Pugh; HAIC: infusión intraarterial de quimioterapia.

### 3.1.2 NIACE (tumor Nodularity, Infiltrative nature of the tumor, serum AFP, Child-Pugh stage, ECOG-PS) score

El índice NIACE, en la misma línea que las subclasificaciones de Bolondi y Kinki, pretende refinar las características de los pacientes BCLC-B.

## Antecedentes

Inicialmente fue desarrollado para pacientes en estadio avanzado, pero posteriormente se demostró su capacidad pronóstica en pacientes que reciben tratamiento con resección y TACE [108, 109].

Las variables que incluye son:

**Tabla 9:** Variables incluidas en el sistema NIACE.

Variable	0 puntos	1 puntos	Factor
Nº nódulos	< 3	≥ 3	1
Infiltración	No	Sí	1.5
AFP (ng/mL)	< 200	≥ 200	1.5
Child-Pugh	A	B	1.5
ECOG-PS	0	≥ 1	1.5

Nº: número; AFP: alfafetoproteína; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

La fórmula para su cálculo se describe a continuación:

$$NIACE = 1 \times (\text{puntos por número de nódulos}) + 1.5 \times (\text{puntos por infiltración}) + 1.5 \times (\text{puntos por AFP}) + 1.5 \times (\text{puntos por Child-Pugh}) + 1.5 \times (\text{puntos por ECOG-PS})$$

De acuerdo con los resultados del estudio de validación en pacientes BCLC-B tratados con TACE las predicciones de supervivencia en su serie serían las siguientes [109]:

- NIACE 0: 28 meses (12-38).
- NIACE 1: 20 meses (17-35).
- NIACE 2.5: 17 meses (12-22).
- NIACE 4: 14 meses (10-18).

De este modo, concluyen que en los pacientes con NIACE > 3 debería plantearse otro tratamiento distinto de TACE.

Estas subclasificaciones (Bolondi, Kinki y NIACE) intentan mejorar la identificación de aquellos pacientes en estadio intermedio BLCL-B que se podrían beneficiar más del tratamiento con TACE. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, no sólo los pacientes BCLC-B reciben tratamiento con quimioembolización.

Otra forma de aproximación al problema que supone la selección de los pacientes ha sido el desarrollo de escalas con la finalidad de intentar determinar grupos de pacientes con distinto pronóstico al tratamiento con quimioembolización. Estas escalas o índices se basan no sólo en la carga tumoral, sino que también consideran características clínicas, analíticas y, algunos de ellos, la respuesta radiológica de los pacientes tratados con TACE.

### 3.1.3 Hepatoma Arterial-embolization Prognostic (HAP), modified-HAP, HAP-II, HAP-III score

Este modelo pronóstico elaborado por Kadalayil et al. [110] se desarrolló en una cohorte de entrenamiento de pacientes con CHC sobre cirrosis mayoritariamente secundaria a VHC que recibieron tratamiento con TAE o cTACE.

El modelo incluye la albúmina, la bilirrubina (Brb), la AFP con punto de corte en 400 ng/mL y el tamaño tumoral en situación basal, es decir, antes de iniciar el tratamiento con TACE. Estas variables eran las que presentaban mayor valor pronóstico en el análisis multivariado.

Según este modelo se discriminan cuatro grupos, HAP-1, HAP-2, HAP-3, HAP-4 con distintas medianas de supervivencia, 25.5, 18, 9 y 6 meses, respectivamente.

Analizando las características de su muestra se incluyeron pacientes en estadio BCLC y D y con un número significativo de pacientes Child B. Se trata por tanto de una cohorte que incluye pacientes subóptimos para TACE. Sin embargo, este score ha sido validado externamente en varios estudios [65, 111, 112].

Posteriormente, en 2015, este modelo sufrió dos modificaciones. Por un lado, Pinato et al. [111], en el seno de un estudio de validación del HAP score, eliminaron la variable Brb, puesto que no alcanzó valor pronóstico en su muestra. Su score, el HAP modificado (mHAP) quedó, por tanto, constituido por las variables albúmina, alfafetoproteína y carga tumoral con los mismos puntos de corte con en el HAP original. Este modelo también ha sido validado posteriormente.

## Antecedentes

Por otro lado, ese mismo año, Park et al [113]. añadieron un nuevo parámetro al HAP original: el número de nódulos. Identifican igualmente cuatro grupos con distintas medianas de supervivencia, que se podrían englobar en 2, los de buen pronóstico (mHAP-II A-C) y mal pronóstico (mHAP-II-D), planteando pasar a otras terapias distintas de TACE en este segundo grupo.

Finalmente, Capelli et al. [114], en 2016, propusieron una nueva variación del modelo HAP original para intentar refinar el riesgo individualizado de los pacientes sometidos a TACE. Para ello emplearon una cohorte de pacientes con cirrosis de origen predominantemente por VHC, que recibieron tratamiento con cTACE o DEB-TACE. A diferencia de los estudios previos los criterios de exclusión de TACE fueron más estrictos, excluyendo a pacientes Child C, ascitis refractaria o encefalopatía pacientes con trombosis portal, tumores difusos que englobaran más del 50% del hígado o con enfermedad a distancia. Como principal aportación en este modelo se incluyen las mismas variables que mHAP-II, pero en forma continua, lo que aporta una herramienta pronóstica individualizada.

### 3.1.4 ALBI score

La función hepática se evalúa tradicionalmente mediante el índice de Child-Pugh-Turcotte, que fue desarrollado en pacientes cirróticos que iban a ser sometidos a cirugía derivativa por hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal [115].

Este índice oscila entre 0 y 15 puntos. En función de la puntuación los pacientes se dividen en 3 categorías con distinta supervivencia:

- Child A: pacientes con 5-6 puntos.
- Child B: pacientes de 7-9 puntos.
- Child C: pacientes de 10-15 puntos.

En la tabla se especifican las variables que lo integran:

**Tabla 10:** Clasificación de Child-Pugh

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Albúmina (g/dL)	< 2.8	2.8-3.5	> 3.5
Bilirrubina (mg/dL)	< 3	2-3	> 3
Tasa de protrombina (%)	< 30	30-50	> 50
Ascitis	No	Leve	A tensión
Encefalopatía hepática	No	Leve	Grave

A pesar de su uso ampliamente extendido para la valoración de la función hepática, el índice de Child-Pugh presenta ciertas limitaciones y en particular en los pacientes con CHC. La clasificación de la variable ascitis es subjetiva, no estando clara la puntuación de la misma en pacientes con ascitis en tratamiento diurético o con ascitis radiológica. La encefalopatía hepática también es una variable subjetiva y de acuerdo con el Child es difícil evaluar a los pacientes con encefalopatía mínima. Por otro lado, los puntos de corte de las variables son arbitrarios estando las variables ascitis y albúmina interrelacionadas. Además, en el contexto del tratamiento de CHC existen cambios en las variables del Child-Pugh que pueden ser debidos tanto a progresión de la enfermedad, como a efectos transitorios del tratamiento sobre la función hepática, lo que no queda claramente reflejado con este índice.

En 2014, Johnson et al. [116] desarrollaron el *ALBI score*. Mediante este modelo pretendían evaluar de forma más objetiva la función hepática específicamente en pacientes con CHC.

En su formulación incluyeron las variables bilirrubina y albúmina de forma continua:

$$ALBI = (\log_{10} \text{bilirrubina en mol/L} \times 0.66) + \text{albúmina en g/L} \times -0.085$$

El ALBI score estratifica los pacientes en 3 grupos con distinto riesgo (datos de supervivencia de la cohorte europea):

- Grado 1 de ALBI:  $\leq -2.60$ , con mediana de supervivencia de 24.7 meses (22.5-28.3).

## Antecedentes

- Grado 2 de ALBI:  $> -2.6$  a  $\leq -1.39$ , con mediana de supervivencia de 11.4 meses (10.1-12.6).
- Grado 3 de ALBI:  $> -1.39$ , con mediana de supervivencia de 4.9 meses (4.1-6.7).

Este índice ha sido posteriormente validado en pacientes en estadio intermedio y en pacientes tratados con TACE, siendo al menos comparable al Child-Pugh [117, 118].

### 3.1.5 STATE score

Este índice elaborado por el grupo austríaco, a diferencia de los presentados previamente, pretendía identificar aquellos pacientes que no eran buenos candidatos a tratamiento con TACE [119].

Incluyeron pacientes BCLC-A y B con ECOG-PS 0-1. Los pacientes recibieron tratamiento con cTACE o DEB-TACE y la respuesta tumoral se evaluó según criterios EASL. En esta cohorte la cirrosis era fundamentalmente de origen enólico, la mayoría de pacientes presentaban una función hepática conservada (65% Child A) y eran asintomáticos (ECOG-PS 0 en el 82% de los casos). Presentaban un CHC en estadio intermedio el 79% de los pacientes y un 57% sobrepasaba los criterios “up-to-7”. En lo que se refiere a las variables basales, el estadio de Child-Pugh, la carga tumoral según criterios BCLC y “up-to-7”, los valores de albúmina, bilirrubina y proteína C reactiva (PCR) fueron estadísticamente significativos.

En el modelo final se incluyeron la albúmina, la PCR y la carga tumoral en función de los criterios up-to-7.

*STATE score = albúmina (g/L) – 12 (en caso de que el tumor exceda los criterios “up-to-7”) – 12 (si la PCR es  $\geq 1$  mg/dl)*

Seleccionando arbitrariamente los valores cuartiles se identificaban 2 grupos con distinta supervivencia y riesgo de complicaciones en los 3 primeros meses tras TACE:

- STATE  $< 18$ , con mediana de supervivencia de 5.3 meses y 39% de riesgo de efectos adversos.
- STATE  $\geq 18$ , con mediana de supervivencia de 19.5 meses y 14% de riesgo de efectos adversos. Sus datos fueron validados en otra cohorte independiente.

Una de las aportaciones del estudio fue el planteamiento que realizan de emplear el STATE score en el momento basal, para la toma de decisión sobre la realización de TACE y posteriormente, en las consecutivas TACE emplear el *ART-score* para valorar la decisión de retratamiento, que se describirá a continuación.

### 3.1.6 Munich score

Este índice fue desarrollado en una cohorte de pacientes tratados exclusivamente con cTACE sin haber recibido otras terapias previas. El estudio fue llevado a cabo en una cohorte de entrenamiento y posteriormente validado. Como características a destacar, su cohorte de pacientes incluía para tratamiento con TACE un porcentaje de pacientes con ascitis previa clasificada como moderada-severa, pacientes Child C y BCLC-C, algunos con enfermedad metastásica, y por tanto también candidatos subóptimos para TACE.

El índice incluye las siguientes variables: valor de AFP, Brb, tasa de protrombina, PCR, creatinina y extensión tumoral categorizada en función de la presencia o ausencia de alguna de estas características: tumor único mayor de 5 cm o tumor multinodular fuera de criterios de Milán o invasión vascular o metástasis [120].

**Tabla 11:** *Munich score*

Variable	0	2	3	4	6
AFP (ng/mL)	< 35	-	35-999	-	≥ 1000
Brb (mg/dL)	< 1.1	-	1.1-3	-	≥ 3.1
PCR (mg/dL)	< 0.5	-	0.5-1.9	-	≥ 2
Extensión tumoral	Categoría A	-	-	Categoría B	-
Creatinina (mg/dL)	< 1.3	≥ 1.3	-	-	-
Quick (%)	≥ 75	< 75	-	-	-

AFP: alfafetoproteína; Brb: bilirrubina; PCR: proteína C reactiva.

Este score estratifica a los pacientes en tres grupos:

- 0-9 puntos: bajo riesgo. Supervivencia estimada de 35.2 meses.
- 10-13: riesgo intermedio. Supervivencia estimada 16.9 meses.



## Antecedentes

- 14-26: riesgo alto. Supervivencia estimada 8.6 meses.

### 3.1.7 Six and Twelve score

En 2019, Wang et al. desarrollaron un nuevo índice pronóstico en “candidatos ideales” a TACE con estrictos criterios de selección de tratamiento: pacientes con tumores que no se habían tratado previamente, en estadio intermedio o estadio inicial no candidatos a resección, Child  $\leq 7$ , ECOG PS-0, sin invasión vascular tumoral o hemoperitoneo y sin descompensaciones hepáticas [121].

Este nuevo modelo considera la suma del número de nódulos y del diámetro del nódulo de mayor tamaño (cm) para distinguir tres grupos con diferente supervivencia:

- Grupo 1:  $\leq 6$ , con mediana de supervivencia de 49.1 meses.
- Grupo 2: 7-12, con mediana de supervivencia de 35 meses.
- Grupo 3:  $> 12$ , con mediana de supervivencia de 15 meses.

Este índice mostró una buena estratificación de riesgo comparable a la de otros índices ya establecidos. Su aplicabilidad ha sido evaluada a posteriori [122] y recientemente se ha demostrado la asociación entre este índice y la respuesta radiológica tras la primera TACE, si bien su utilidad para la indicación de re-tratamiento con TACE es limitada [112].

### 3.1.8 TACE-predict

Este índice ha sido creado a partir de un estudio multicéntrico internacional de pacientes tratados con TACE (tanto convencional como DEB-TACE) con una validación posterior en dos cohortes, una asiática y otra occidental.

A diferencia de los modelos anteriores considerados “CHC-específicos”, éste aporta un nuevo enfoque, definiéndose como “TACE-específico” y evalúa los factores antes y después de la primera sesión de TACE [65].

Por un lado, se describe un modelo de pronóstico pre-TACE (“*pre-TACE predict*”), que incluye las variables número y tamaño de nódulos, AFP, albúmina, Brb, invasión vascular y causa de la enfermedad hepática.

*preTACE-predict* =  $0.313 \times \text{número de nódulos (0 = único, 1 = multifocal)} + 1.252 \times \log_{10} \text{ tamaño (cm)} + 0.230 \times \log_{10} \text{ AFP basal ng/mL} - 0.0176 \times \text{albúmina basal g/L} + 0.458 \times \log_{10} \text{ Brb basal (mol/L)} + 0.437 \times \text{Invasión vascular (0 = no, 1 = sí)} + 0.149 \times \text{VHB (0 = no, 1 = sí)} + 0.333 \times \text{alcohol (0 = no, 1 = sí)} + 0.211 \times \text{otra causa distinta de VHC /VHB / alcohol (0 = no, 1 = sí)}$

Por otro lado, elaboraron un modelo de predicción tras la TACE (“*postTACE-predict*”), que englobaba las variables respuesta al tratamiento según criterios mRECIST, número y tamaño de los nódulos, AFP, Brb e invasión vascular.

*postTACE-predict* =  $0.207 \times \text{número de nódulos (0 = único, 1 = multifocal)} + 1.129 \times \log_{10} \text{ tamaño tumoral (cm)} + 0.147 \times \log_{10} \text{ AFP basal ng/mL} + 0.750 \times \log_{10} \text{ Brb basal (mol/L)} + 0.447 \times \text{invasión vascular (0 = no, 1 = sí)} + 0.469 \times \text{RP (0 = no, 1 = sí)} + 1.143 \times \text{EE (0 = no, 1 = sí)} + 1.354 \times \text{P (0 = no, 1 = sí)}$

La finalidad de este índice es intentar determinar el pronóstico de cada paciente para poder tratar cada caso de forma individualizada. Además, tiene la ventaja de que la fórmula está incluida en una calculadora online, lo cual facilita su uso en la consulta <https://jscalc.io/calc/2omTfeWrmOLc41ei>.

## 3.2 Algoritmos específicos de valoración de re-tratamiento con TACE

### 3.2.1 ART score

Sieghart et al. [123] elaboraron este índice de re-tratamiento en una cohorte de pacientes con cirrosis de origen predominantemente viral, con 27% de pacientes con CHC en estadio intermedio y una función hepática conservada (Child A 67%) que recibieron tratamiento tanto con TACE (cTACE o DEB-TACE) como con TAE. Este índice considera variables clínicas y analíticas basales (Child-Pugh, la extensión tumoral y los valores de PCR), variables de respuesta tumoral, (respuesta radiológica según criterios EASL y variaciones en los valores de AFP) y los valores de aspartato-aminotransferasa (AST) tras la quimioembolización. Su formulación final incluye cambios en los valores de Child-Pugh tras la TACE, la respuesta radiológica y el aumento de AST > 25% tras la TACE.

**Tabla 12:** Variables para el cálculo del ART-score

Variables	Puntuación
Incremento de Child-Pugh <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• +1 punto</li> <li>• <math>\geq 2</math> puntos</li> </ul>	<p>0</p> <p>1.5</p> <p>3</p>
Respuesta radiológica (EASL)* <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Sí</li> </ul>	<p>0</p> <p>1</p>
Incremento de AST >25% <ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Sí</li> </ul>	<p>0</p> <p>4</p>

AST: aspartato-aminotransferasa. \*Respuesta Radiológica “No” se define como presencia de EE o P tras la TACE; Respuesta radiológica “Sí” se define como RP tras la TACE.

De este modo, el *ART-score* identifica 3 grupos con distinto pronóstico:

- *ART-score*  $\geq 2.5$ , con mediana de supervivencia de 6.6 meses.
- *ART-score* de 0-1.5, con mediana de supervivencia de 23.7 meses.

Sus resultados fueron validados posteriormente en una cohorte con 69% de pacientes BLCLC-B, tratados con cTACE en su mayoría, con función hepática Child A en un 62% de los pacientes antes de la segunda sesión de TACE.

Sin embargo, a pesar de los prometedores resultados de este estudio, ha habido diversos intentos de validación externa con resultados discrepantes [124, 125].

Este mismo grupo presentó a posteriori la validación de su índice como guía de re-tratamiento en pacientes que había recibido más de 2 sesiones de TACE [126].

### 3.2.2 SNACOR

El SNACOR fue desarrollado por el grupo coreano de Kim et al. Incluye como variables basales el tamaño tumoral (categorizado en lesiones de hasta 5 cm vs lesiones mayores de 5 cm), el número de lesiones ( $> 4$  vs  $< 4$ ), los niveles de AFP basal con punto de corte en 400 ng/mL al igual que el HAP, el Child-Pugh (B vs A) y la respuesta

radiológica objetiva según criterios mRECIST (respuesta completa + respuesta parcial vs enfermedad estable + progresión) obtenida tras la primera TACE [127].

**Tabla 13:** Variables para cálculo de SNACOR [127]

Variables	Puntuación
Tamaño tumoral	
• < 5 cm	0
• ≥ 5 cm	1
Nº nódulos	
• < 4	0
• ≥ 4	2
AFP (ng/mL)	
• < 400	0
• ≥ 400	3
Child-Pugh	
• A	0
• B	1
Respuesta radiológica (mRECIST)	
• RC+RP	0
• EE+P	3

AFP: alfafetoproteína; Nº: número; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; P: progresión.

Este modelo estratifica 3 grupos de riesgo:

- Bajo riesgo (valores 0-2) con mediana de supervivencia de 49.8 meses.
- Riesgo intermedio (valores 3-6), con mediana de supervivencia de 30.7 meses.
- Riesgo alto (valores de 7-10), con mediana de supervivencia de 12.4 meses.

## Antecedentes

### 3.2.3 ABCR score

Este índice de re-tratamiento desarrollado por el grupo francés, al igual que los anteriores, considera variables basales y variables pos-tratamiento. Incluyeron los niveles de AFP y la clasificación BCLC basales, variables identificadas con valor pronóstico, así como la presencia o ausencia de respuesta radiológica según criterios EASL (definida como RC o RP vs EE o P) y las variaciones pos-TACE del Child-Pugh. Los valores de ABCR oscilan entre -3 y +6 [128].

Usando un punto de corte en +2 se discriminaban 2 grupos con supervivencia diferente:

- $\leq 2$ : con mediana de supervivencia de 35 meses.
- $> 2$ : con mediana de supervivencia de 6 meses.

**Tabla 14:** ABCR score [128]

Variables	Puntuación
AFP (ng/mL) <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>&lt; 200</math></li><li>• <math>\geq 200</math></li></ul>	0 1
BCLC <ul style="list-style-type: none"><li>• A</li><li>• B</li><li>• C</li></ul>	0 2 3
Incremento de Child-Pugh <ul style="list-style-type: none"><li>• No</li><li>• +1 punto</li><li>• <math>\geq 2</math> puntos</li></ul>	0 0 2
Respuesta radiológica (EASL) <ul style="list-style-type: none"><li>• No</li><li>• Sí</li></ul>	0 -3

AFP: alfafetoproteína; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; EASL: European Association for the Study of the Liver.

Además, en este trabajo intentaron realizar una validación externa del *ART-score*, no observando diferencias en términos de supervivencia entre los distintos grupos del mismo.

### 3.3 Otros índices

Existen otros índice pronósticos basados en variables analíticas de fibrosis hepática y parámetros inflamatorios e inmunológicos que también han demostrado su capacidad pronóstica:

- Razón neutrófilo/linfocito: este índice, empleado en otros tumores, relaciona la presencia de inflamación sistémica antes y después del tratamiento con TACE con la supervivencia. Se ha descrito que un valor bajo antes de tratamiento y alto tras el mismo se asocian con mejor supervivencia [129]. Esto ha sido corroborado por varios estudios posteriormente [130, 131]. La combinación de este índice junto con la razón aspartato-aminotransferasa/alanino-aminotransferasa (AST/ALT) como marcador indirecto de fibrosis y cirrosis o con la razón albúmina/PCR se ha asociado también con la supervivencia [132, 133].
- Ratio albúmina/fosfatasa alcalina: este índice relaciona las cifras de albúmina (g/L), marcador de función hepática, pero también de reserva nutricional y respuesta inflamatoria antitumoral, con las cifras de fosfatasa alcalina (UI/L). Ha demostrado su valor pronóstico en pacientes con CHC en tratamiento paliativo, tras resección y tras quimioembolización [134-136].
- Índice pronóstico nutricional e índice de masa corporal: recientemente se ha descrito el valor pronóstico de estos dos marcadores inmuno-nutricionales. El primero de ellos se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Índice pronóstico nutricional} = 10 \times \text{albúmina sérica (g / dL)} + 0.005 \times \text{contaje linfocitario (mm}^3\text{)}$$

El segundo es igual a  $\text{peso (kg)}/\text{altura}^2(\text{m})$ . Si bien estos índices habían demostrado su utilidad pronóstica en CHC [137], su capacidad pronóstica en pacientes tratados con TACE no había sido confirmada [130]. La combinación de ambos índices mejora su valor pronóstico individual [138].

## Antecedentes

A continuación, se adjunta una tabla resumen por orden cronológico de los índices más representativos. En ella se describe el tipo de índice, las características de la cohorte en que se desarrolló (causa dominante de la cirrosis en la muestra, si se incluyen pacientes con Child-Pugh >B, si se incluyeron pacientes > BCLC-B y el tipo de TACE con el que se trataron), así como las variables que lo conforman:

**Tabla 15:** Resumen de los índices publicados para seleccionar los pacientes candidatos a TACE.

Score (autor)	Año	Tipo	Características cohorte	Variables
HAP (Kadayalil)	2013	Indicación TACE	Cirrosis: VHC+VHB CP > B: sí BCLC>B: sí TAE/cTACE	AFP dicotómica (400ng/mL) Brb dicotómica (17µmol/L) Alb dicotómica (36g/dL) Tamaño tumoral dicotómico (7cm)
ART-score (Sieghart)	2013	Retratamiento	Cirrosis: OH. CP ≥8 BCLC>B: no TAE+ cTACE+ DEB-TACE Respuesta Rx: EASL	Incremento de CP Incremento de AST>25% Respuesta Rx
STATE (Hucke)	2014	Indicación TACE	Cirrosis: OH. CP hasta B (no score) BCLC>B: no cTACE+DEB-TACE	Alb (continua). Tamaño tumoral dicotómico (7cm) PCR dicotómica (1mg/dL)
mHAP (Pinato)	2015	Indicación TACE	Cirrosis: VHC+VHB CP hasta B9	AFP dicotómica (400 ng/mL)

			BCLC>B: sí cTACE a demanda	Alb dicotómica (36 g/dL) Tamaño tumoral dicotómico (7 cm)
mHAP-II (Park)	2015	Indicación TACE	Cirrosis: VHB CP hasta B (no score) BCLC > B: sí cTACE	AFP dicotómica (400 ng/mL) Brb dicotómica (17 µmol/L) Alb dicotómica (36 g/dL) Tamaño tumoral dicotómico (7 cm) Nº nódulos dicotómico (2 nódulos)
mHAP-III (Capelli)	2015	Indicación TACE	Cirrosis: VHC CP hasta B8 BCLC > B: no cTACE+DEB-TACE	Variables continuas: AFP Brb Alb Tamaño tumoral Nº nódulos
SNACOR (Kim)	2015	Retratamiento	Cirrosis: VHB CP hasta B (no score) BCLC > B: no cTACE Respuesta mRECIST Rx:	Tamaño tumoral Nº nódulos AFP basal CP Respuesta Rx
ABCR (Adhoue)	2015	Retratamiento	Cirrosis: VHC+VHB CP hasta B (no score) BCLC > B: sí cTACE a demanda Respuesta Rx: EASL	AFP dicotómica (200 ng/mL) BCLC Incremento de CP Respuesta Rx
ALBI (Johnson)	2017	Indicación TACE	Cirrosis: OH CP hasta B9 BCLC > B: sí	Variables continuas: Alb Brb



## Antecedentes

			Tipo TACE no especificado	
<i>Six and Twelve</i> (Wang)	2019	Indicación TACE	Cirrosis: VHB+VHC CP hasta B7 BCLC > B: no cTACE a demanda	Tamaño tumoral (cm) Numero de nódulos
TACE-predict (Han)	2020	Indicación TACE	Cirrosis: virus+OH CP hasta C BCLC: n.e cTACE y DEB-TACE Respuesta Rx: mRECIST	Tamaño tumoral (cm) Numero de nódulos AFP basal Brb basal Invasión vascular Causa hepatopatía Respuesta Rx

VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; CP: Child-Pugh; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; TAE: embolización transarterial; cTACE: quimioembolización transarterial convencional; DEB-TACE: quimioembolización transarterial con partículas precargadas; AFP: alfafetoproteína; Alb: albúmina; Brb: bilirrubina; AST: aspartato aminotransferasa; Respuesta Rx: respuesta radiológica; n.e: no especificado.

Para finalizar, es necesario destacar que la TACE es el tratamiento de primera línea más frecuentemente utilizado en nuestro medio en el manejo del CHC. Según el estudio BRIDGE, hasta un 29% de pacientes tanto en estadio precoz como avanzado recibieron TACE como primer tratamiento [139]. Sin embargo, a pesar de todo el conocimiento generado en los últimos años en lo que se refiere a la selección de los pacientes, existe un porcentaje no despreciable de procedimientos que se realizan fuera de las recomendaciones de las guías clínicas vigentes. El estudio OPTIMIS [140] analizó de manera prospectiva los datos de 1650 pacientes tratados con TACE. Entre ellos un 32% (n=529) eran BCLC-C (un 7% con invasión tumoral y otro 7% con enfermedad metastásica) y hasta un 39% de los pacientes tratados no cumplían los criterios especificados en los protocolos de estudio y no deberían haber recibido el tratamiento. En el 31% de pacientes (n=507) se desestimó continuar tratamiento con quimioembolización y en estos pacientes sólo en un 9% se realizó migración a sorafenib en el momento en el que se decidió suspender la TACE. Por lo tanto, es imprescindible continuar refinando los criterios de indicación de tratamiento y re-tratamiento, así como desarrollar herramientas que nos ayuden en la selección de los pacientes.

## OBJETIVOS

El objetivo de la presente Tesis Doctoral es el estudio de la optimización de la selección de los pacientes con carcinoma hepatocelular candidatos a quimioembolización transarterial hepática, identificando factores relacionados con el pronóstico tanto basales, es decir, antes de comenzar el tratamiento, como pos-tratamiento.

Para ello se llevaron a cabo 3 estudios:

- En el primero se evaluó el *ART-score* [123] como herramienta de selección de pacientes para re-tratamiento con quimioembolización transarterial hepática mediante DEB-TACE en una cohorte española multicéntrica.
- En el segundo estudio se analizó la muestra de nuestro hospital con la finalidad de identificar los factores pronósticos de nuestros pacientes valorando las variables periprocedimiento y profundizando en el papel de los eventos tras el tratamiento con quimioembolización transarterial hepática y sus implicaciones en términos de supervivencia.
- En el tercer estudio se realizó una validación externa del score *Six and Twelve* [121] en práctica clínica real.



## MATERIAL Y MÉTODOS

En este apartado se desglosan las características metodológicas de cada uno de los estudios que conforman el presente trabajo.

### 1 Evaluación del ART-score como herramienta de selección de pacientes

#### Diseño del estudio:

El primer trabajo es un estudio observacional retrospectivo para el que se dispuso de una cohorte multicéntrica en que la participaron 12 hospitales españoles.

Se recogieron diferentes características de los pacientes en tres momentos temporales:

- Variables basales (en el momento del diagnóstico del CHC): variables demográficas y sobre su enfermedad hepática (edad, sexo, causa de la cirrosis, diabetes, co-infección por VIH); variables en relación con el tumor (BCLC y tratamientos previos a TACE) y la función hepática (Child-Pugh).
- Variables previas a la realización de la primera sesión de DEB-TACE (DEB-TACE 1): estadio del tumor (BCLC), función hepática según el índice de Child-Pugh y la presencia de ascitis y encefalopatía por separado, y variables analíticas (AST, ALT, FA, plaquetas, albúmina, Brb, coagulación, hemoglobina, y AFP).
- Variables tras la DEB-TACE 1 (a los  $30 \pm 7$  días tras la DEB-TACE 1): mismas variables que en el momento previo a DEB-TACE 1 junto con la respuesta radiológica según criterios mRECIST.
- Se calculó la puntuación *ART-score* de acuerdo al artículo original [123], tal y como se describe en la Tabla 12. Se distribuyó a los pacientes en los dos grupos de riesgo que define el dicho artículo: ART score 0-1 puntos (buen pronóstico) y  $\text{ART-score} \geq 2.5$  puntos (mal pronóstico).

#### La muestra:

Se examinaron los datos de pacientes consecutivos diagnosticados de CHC tanto por biopsia como por criterios no invasivos y que habían recibido al menos dos sesiones de DEB-TACE entre enero de 2009 y diciembre de 2014.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron: pacientes con CHC en estadio intermedio (BCLC-B) o con tumores muy iniciales (BCLC-0) o iniciales (BCLC-A) sobre los que no se pudiera aplicar tratamiento con intención curativa o con recurrencia del CHC tras ablación o resección; asintomáticos (ECOG-PS 0); con función hepática conservada (Child A o B previo a la primera sesión de DEB-TACE); con realización de al menos 2 sesiones de DEB-TACE en un intervalo de 30-90 días y que tuvieran una evaluación de la respuesta radiológica según criterios mRECIST.

Los criterios de exclusión establecidos fueron: comorbilidad asociada con repercusión importante en la esperanza de vida del paciente; tratamiento previo a la DEB-TACE 1 con otras terapias loco-regionales (cTACE, radioembolización) o sistémicas; realización de algún otro tratamiento entre la primera y la segunda sesión de DEB-TACE y haber obtenido respuesta completa tras la DEB-TACE 1. Asimismo, se excluyó a los pacientes con antecedentes de trasplante hepático, CHC en estadio avanzado o terminal o con síntomas secundarios al cáncer, con descompensación hepática (Child-Pugh C, ascitis clínica a pesar de tratamiento diurético, encefalopatía hepática, Brb  $\geq$  3g/dL), trombosis portal o flujo hepatofugal.

El tamaño muestral mínimo estimado para detectar variables independientes con un Hazard Ratio (HR) de 2 con un intervalo de confianza del 95%, una potencia del 80% y estimando un 20% de censuras fue de 102 pacientes.

### **La quimioembolización:**

En todos los centros los pacientes recibieron tratamiento con DEB-TACE. El procedimiento se realizó mediante arteriografía basal del tronco celíaco, de la arteria mesentérica superior y la hepática a través de un acceso arterial periférico, intentando, dentro de lo posible un abordaje supraselectivo de las arterias nutricias con microcatéteres de 2.7-2.8Fr. Se emplearon partículas de 500-700  $\mu$ m cargadas el día previo con 75 mg de adriamicina mezclada con 4 mL de excipiente a las que se añadía contraste en el momento del tratamiento hasta conseguir un volumen de 10 mL. La dosis máxima de fármaco por sesión fue de 150 mg y en algunos casos se utilizaron partículas no cargadas para completar la embolización. No se aplicó profilaxis antibiótica previa al procedimiento.

**Análisis estadístico:**

Las variables continuas se expresaron a través de la media y desviación estándar o medianas y primer y tercer cuartil en caso que no presentaran una distribución normal. Se realizaron t-test/ANOVA para los datos paramétricos y test de U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis para las variables no paramétricas. Las variables categóricas se describieron con el número y el porcentaje y se empleó el test de Fisher para su comparación.

Desde el punto de vista estadístico se analizaron las diferencias entre las variables basales de los dos grupos pronósticos de *ART-score*, así como la mediana de supervivencia (desde el día previo a la segunda sesión de TACE hasta la fecha de fallecimiento o de último seguimiento) junto con los intervalos de confianza 95%. Se realizó una estimación de curvas de supervivencia mediante análisis de Kaplan-Meier y test de log-rank, considerando estadísticamente significativos valores de  $p < 0.05$ . Se evaluó mediante regresión de Cox el efecto en la supervivencia tanto de las variables basales y pre-TACE-1 como del *ART-score*.

Este análisis estadístico se realizó con el programa SAS v9.4.

## **2 Análisis de supervivencia de nuestra serie de pacientes con CHC tratados con DEB-TACE. Influencia de los eventos pos-TACE en el pronóstico de los pacientes**

### **Diseño del estudio:**

El segundo trabajo es un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico, integrado por una muestra de pacientes consecutivos registrados prospectivamente, con CHC tratado con DEB-TACE. Estos pacientes recibieron tratamiento en el Hospital Universitario Central de Asturias entre octubre de 2008 y octubre de 2015, con seguimiento hasta abril de 2019.

Se analizaron variables clínicas, analíticas y radiológicas en el momento basal, antes del procedimiento ( $t_0$ ) y después del procedimiento ( $t_1$ ). Una de las variables recogidas fue la hipertensión portal clínicamente significativa, estimada de forma indirecta a través de la presencia de antecedentes de descompensación previa, la presencia de varices esofágicas o gástricas, un recuento plaquetario  $<100 \times 10^9/L$  [141] o la aparición precoz de ascitis tras el procedimiento.

Asimismo, estas variables se recogieron a lo largo del tiempo, por cada uno de los eventos del paciente, hasta el final del seguimiento (exitus, trasplante o fecha de última visita). Se consideraron como eventos el momento de respuesta radiológica tras cada sesión de tratamiento, cambios de tratamiento y la aparición de complicaciones clínicas relevantes durante el seguimiento. También se incluyeron diferencias en el desarrollo de la técnica como el tamaño de las partículas o el uso de nuevas tecnologías para la identificación de las lesiones.

Los pacientes fueron evaluados 6 semanas tras el procedimiento. En ese momento se recogieron los datos en relación con la respuesta radiológica según criterios mRECIST y los efectos adversos clínicos y radiológicos. En caso de complicaciones clínicas antes de la consulta programada los pacientes tenían acceso telefónico o por *mail*.

El protocolo de TACE se realizó “a demanda”, es decir, considerando la respuesta radiológica y la situación clínica del paciente en el seno del comité multidisciplinar.

Se definió como Respuesta Objetiva a la suma de RC y RP y la tasa de control de la enfermedad como la suma de respuesta objetiva y EE.

**La muestra:**

Los criterios de inclusión de este estudio fueron: pacientes con CHC en estadio intermedio o con tumores muy iniciales o iniciales sobre los que no se pudiera aplicar tratamiento con intención curativa; asintomáticos (ECOG-PS 0); con cirrosis compensada con función hepática conservada o mínimamente alterada (Child A o B), sin ascitis ni encefalopatía en el momento de la TACE y con aprobación del tratamiento en el comité multidisciplinar. Se excluyeron los pacientes con trombosis portal, con alteración importante de la función hepática o descompensación de la cirrosis, los que presentaron síntomas en relación con el tumor y/o alguna contraindicación o imposibilidad para realizar la quimioembolización. También fueron excluidos los pacientes que se trataron en contexto de ensayos clínicos o como puente al trasplante. El tamaño muestral fue de 216 pacientes.

**La quimioembolización:**

Al igual que en el estudio previo, todos los pacientes recibieron tratamiento con DEB-TACE.

Entre octubre del 2008 y marzo del 2013 se emplearon partículas de 300-500  $\mu\text{m}$  cargadas con adriamicina según las instrucciones del fabricante. A partir de marzo de 2013 estas partículas fueron reemplazadas por partículas de 100-300  $\mu\text{m}$ . La dosis máxima de doxorrubina fue de 150 mg por sesión. En casos de embolización incompleta con las partículas cargadas se utilizaron partículas no cargadas.

Al igual que en el anterior estudio se intentó, dentro de lo posible, un abordaje supraselectivo, utilizando micorcatéteres Progreat 2.7 (Terumo<sup>®</sup>).

A partir de febrero de 2015 se comenzó a utilizar el software “Cone-Beam”-CT (CBCT, Syngo DynaCT, Siemens<sup>®</sup>). El CBCT se usó para la identificación de los nódulos cuando en la angiografía basal era dificultosa, en caso de que la localización del nódulo fuera intersegmentaria o próxima al diafragma para buscar las arterias aferentes, y también en los casos en que se sospechaba vascularización extrahepática. Tras la TACE el CBCT se aplicó para comprobar el resultado de la embolización.

**Análisis estadístico:**

Las variables cuantitativas se expresaron por medio de la mediana, del rango y del rango intercuartílico (RIQ), y fueron categorizadas en función de su mediana para el



análisis. Para las variables categóricas se empleó el número y el porcentaje. Para la comparación de datos se emplearon los test de  $\chi^2$ , test de Fisher y U de Mann Whitney en función del tipo de variable. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ .

En este estudio se analizó la supervivencia de nuestra serie mediante curvas de Kaplan-Meier desde la primera sesión de TACE hasta la fecha fin de seguimiento, con censura a fecha de exitus, última visita o pérdida de seguimiento. Se realizaron análisis univariado y multivariado en dos momentos temporales, en  $t_0$  y en  $t_1$ . En el  $t_0$  se consideraron las variables clínicas, analítica y radiológicas antes del tratamiento. En el  $t_1$  se tuvieron en cuenta tanto las variables previas al tratamiento como las variables tras el procedimiento, la respuesta radiológica al tratamiento según criterios mRECIST y los eventos pos-TACE. Se analizaron igualmente las variables tanto basales, en  $t_0$  como en  $t_1$  relacionadas con el desarrollo precoz de ascitis tras TACE, estableciendo la censura en el momento de aparición de ascitis, de exitus o de segunda sesión de DEB-TACE. El análisis multivariado se realizó mediante regresión de Cox, incluyendo las variables estadísticamente significativas del univariado ( $p < 0.1$ ) y las variables clínicamente relevantes. Estos análisis se fueron llevados a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 23 (SPSS Inc., Chicago, IL).

También se efectuó un análisis tiempo-dependiente con R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) de las distintas variables con la intención de evaluar si los cambios evolutivos en los parámetros analíticos, la progresión radiológica del tumor, las descompensaciones de la cirrosis y los tratamientos antitumorales secuenciales ejercían un impacto en la supervivencia.

### **3 Validación del score “Six-and-twelve score” en práctica clínica real**

#### **Diseño del estudio:**

El tercer trabajo es un estudio retrospectivo observacional. Se analizaron los datos de los pacientes consecutivos, registrados prospectivamente, con diagnóstico de CHC según los criterios EASL [9] que recibieron tratamiento con DEB-TACE en el Hospital Universitario Central de Asturias entre octubre de 2008 y octubre de 2017, con fecha fin de seguimiento el 24 de octubre de 2019.

Se recogieron variables clínicas, analíticas y radiológicas basales y en el momento previo a la DEB-TACE. Se obtuvieron los valores del *Six and Twelve score* para cada paciente de acuerdo a lo descrito en el artículo de Wang et al. [121]. Asimismo, se recogieron variables clínicas y analíticas tras el tratamiento y la respuesta radiológica según criterio mRECIST a las 6 semanas del procedimiento.

La decisión inicial de TACE y de TACE sucesivas se determinó en el Comité Multidisciplinar. En el caso de retratamiento éste se realizó “a demanda”, en función de la respuesta radiológica y tras valoración clínica y analítica.

#### **La muestra:**

De los 271 pacientes registrados, 225 cumplieron los criterios de inclusión, es decir, pacientes con tumores muy iniciales o iniciales no candidatos a resección o ablación, pacientes en estadio intermedio, asintomáticos.

Los pacientes con trombosis portal, insuficiencia hepática, síntomas relacionados con el tumor, contraindicación para la quimioembolización, DEB-TACE como puente al trasplante o DEB-TACE por recurrencia pos-trasplante fueron excluidos, así como aquellos pacientes en los que no se pudiera especificar el número o el tamaño de las lesiones o en los que el índice de Child no pudiera ser calculado.

A diferencia del estudio original, se incluyeron pacientes con antecedentes de descompensación previa de la cirrosis, siempre que estuvieran compensados en el momento de la TACE y también fueron incluidos los pacientes que habían sido tratados previamente con resección o tratamiento percutáneo.

### **La quimioembolización:**

Todos los pacientes fueron tratados con DEB-TACE. Las características del procedimiento son las mismas que las descritas en el apartado “La quimioembolización” correspondiente al segundo estudio.

### **Análisis estadístico:**

Se utilizaron el paquete estadístico SPSS versión 23 (SPSS Inc., Chicago, IL) y el programa R (<http://www.r-project.org/> y librerías *rms*, *timeROC*, y *survival*) para los cálculos estadísticos. Las variables cuantitativas continuas se expresaron por medio de la mediana y del rango intercuartílico, y fueron categorizadas en función de su mediana para el análisis. Para las variables categóricas se empleó el número y el porcentaje. Se aplicaron los test de  $\chi^2$  y U de Mann Whitney para su comparación, en función del tipo de variable.

Se calculó la mediana de supervivencia global desde la fecha de la primera TACE hasta la fecha fin de seguimiento de la muestra mediante las curvas de Kaplan-Meier. Para el análisis multivariado se empleó la regresión de Cox. Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0.05$ .

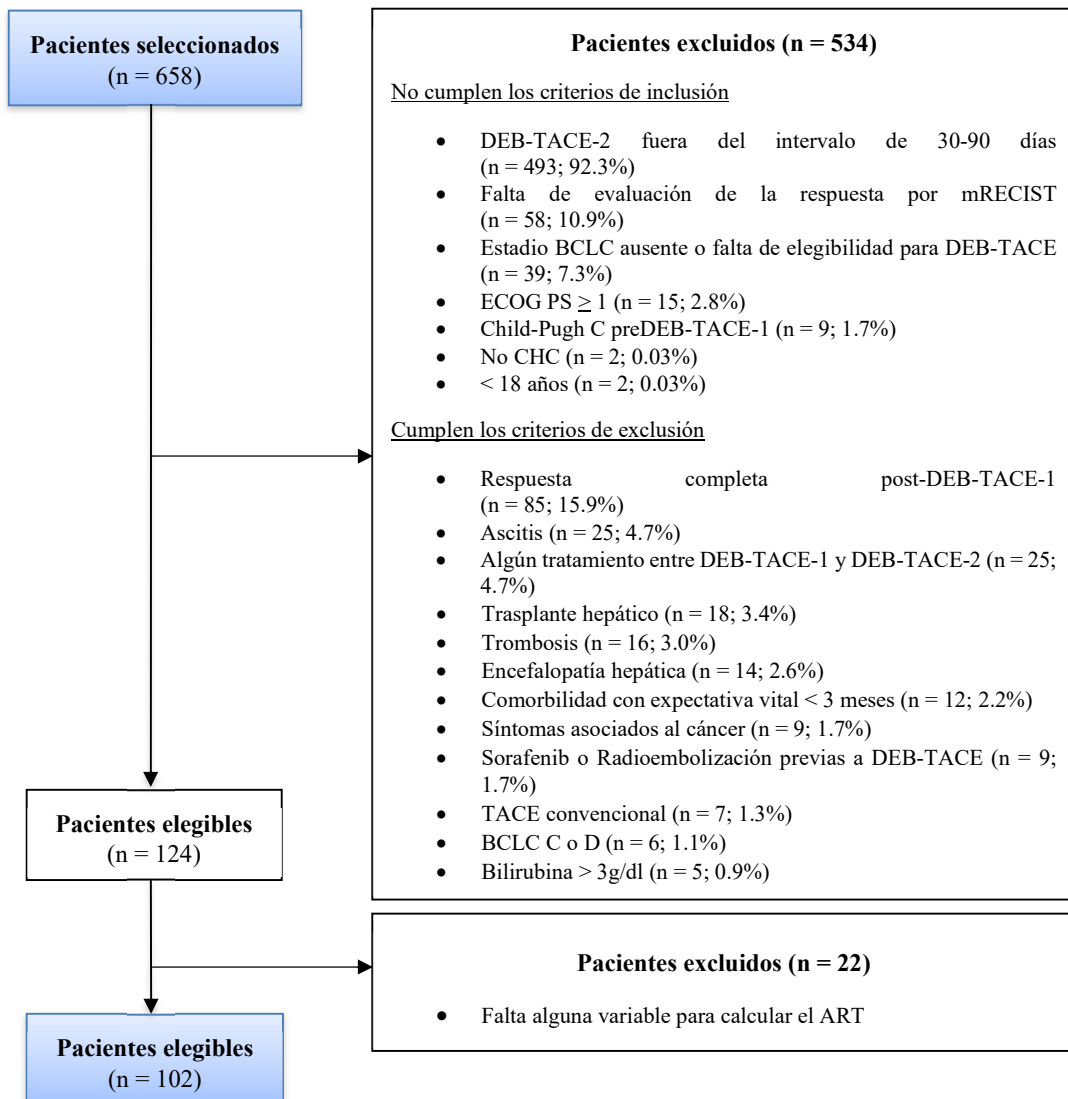
Se evaluó la aplicabilidad del *Six and Twelve score* y se comparó su capacidad pronóstica y discriminatoria en términos de supervivencia con el índice de Child-Pugh y el BCLC mediante el índice C de Harrell.

# RESULTADOS

## 1 Evaluación del ART-score como herramienta de selección de pacientes

### Características basales de los pacientes

Fue necesario seleccionar 658 pacientes para poder alcanzar el tamaño muestral estimado para el estudio.



*Figura 4: Diagrama de flujo de los pacientes de la muestra.*

## Resultados

En el diagrama de flujo anterior se describen los motivos de exclusión de los pacientes. En el 88.7% de los pacientes (n=493) el motivo de exclusión del estudio fue no haber recibido dos sesiones de TACE en el período entre 30-90 días.

La mayoría de los pacientes eran hombres (82%), con una edad media de  $65.7 \pm 10.8$  años. La causa más frecuente de enfermedad hepática fue el VHC (38.6%) y el alcohol (39.2%). Hasta un 93.1% presentaba datos de cirrosis hepática y el 62% de los pacientes estaba compensado (Child A) previo a la TACE. El 69.6% de los pacientes había sido diagnosticado de CHC en estadio intermedio (BCLC-B). En los pacientes que no eran BCLC-B (n=30) la razón de migración terapéutica a DEB-TACE fue mayoritariamente la contraindicación para tratamiento con resección o ablación (n=24). La siguiente tabla recoge las principales características de la población global.

**Tabla 16:** Características de los pacientes (de la población global y según ART-score).

Variable	Población global (n=102)	ART-score 0-1.5 (n=51)	ART-score $\geq$ 2.5 (n=51)	p-valor
<i>Características de los pacientes</i>				
<b>Edad, años, media (SD)</b>	65.8 (10.8)	65.5 (10.8)	65.9 (10.9)	0.86
<b>Sexo, varón (%)</b>	83 (82.2)	45 (90)	38 (74.5)	0.06
<b>Cirrosis hepática, n (%)</b>	94 (93.1)	47 (92.2)	47 (94)	1
<b>DM, n (%)</b>	27 (27)	13 (26)	14 (28)	1
<b>Coinfección VIH, n (%)</b>	2 (2)	2 (3.9)	0 (0)	0.49
<b>Etiología, n (%)</b>				
VHB	10 (9.9)	6 (12)	4 (7.8)	0.53
VHC	39 (38.6)	12 (24)	27 (52.9)	0.004
Alcohol	40 (39.2)	24 (47.2)	16 (31.4)	0.15
VHC + alcohol	13 (13)	6 (12)	7 (13.7)	1
EHmet	2 (2)	2 (4.2)	0 (0)	0.24

Hemocromatosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
CBP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Desconocida	4 (4)	1 (2)	3 (5.9)	0.62
Otros	3 (3)	1 (2)	2 (4)	1
<b>Child-Pugh, n (%)</b>				0.03
A	63 (61.8)	35 (68.)	28 (54.9)	
B 7	26 (25.5)	14 (27.5)	12(23.5)	
B ≥ 8	13 (12.7)	2 (3.9)	11 (21.6)	
<i>Características CHC</i>				
<b>Tratamiento previo, n (%)</b>				
Resección	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1
RFA	5 (4.9)	0 (0)	5 (9.8)	0.05
PEI	3 (2.9)	1 (2)	2 (3.9)	1
Terapia sistémica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Y90	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Otros tratamientos no sistémicos	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1
<b>BCLC, n (%)</b>				0.74
0	3 (2.9)	2 (3.9)	1 (2)	
A	28 (27.4)	15 (29.4)	13 (25.5)	
B	71 (69.6)	34 (66.7)	37 (72.6)	

SD: desviación estándar; n: número; DM: diabetes mellitus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; EHmet: enfermedad hepática metabólica; CBP: colangitis biliar primaria; RFA: ablación por radiofrecuencia; PEI: etanolización percutánea; Y90: radioembolización con Ytrio -90.

El número mediano de nódulos fue de  $2.7 \pm 1.4$  y el diámetro del nódulo principal  $44.4 \pm 24.5$  mm, sin observar diferencias entre los distintos grupos de ART-score ( $p=0.46$  y  $0.31$  respectivamente).

### **Características pre y pos-DEB-TACE-1 y pos-DEB-TACE-2**

Se analizaron las características de los pacientes antes de la DEB-TACE-1, tras el tratamiento ( $30 \pm 7$  días) y tras la DEB-TACE 2 (Tabla 17). Con respecto al momento del diagnóstico se observó progresión tumoral en 5 pacientes (de BCLC-A a BCLC-B) en espera del tratamiento, si bien no hubo variaciones en la función hepática estimada a través del índice de Child-Pugh.

En lo que se refiere a la respuesta radiológica según criterios mRECIST, considerando que la RC inicial tras la primera sesión de TACE constituía un criterio de exclusión del estudio, se alcanzó RP en 63 pacientes (61.7%), mientras que 9 pacientes (8.8%) mostraron progresión de su enfermedad.

En cuanto a la función hepática, 6 pacientes experimentaron empeoramiento tras el procedimiento: 3 pasaron de Child A a Child B y otros 3 de Child A a Child C. No se observaron casos de encefalopatía hepática y 2 pacientes desarrollaron ascitis grado 2. No hubo oscilaciones significativas en los valores analíticos.

El tiempo medio entre DEB-TACE-1 y DEB-TACE-2 fue  $84.6 \pm 52.2$  días. La principal causa de indicación de DEB-TACE- 2 fue haber alcanzado RP o EE tras el tratamiento (88.2% de los pacientes). En doce pacientes con progresión a DEB-TACE-1 (11.7%) ésta se consideró subsidiaria de retratamiento. En comparación con lo observado tras la primera sesión de DEB-TACE, aparecieron 2 casos de encefalopatía hepática, y cuatro de ascitis no controlable con diuréticos. En lo relativo a la respuesta radiológica, 12 pacientes (12.2%) alcanzaron una RC tras la segunda sesión de TACE, mientras que 21 pacientes presentaron progresión de la enfermedad (21.4%). Al igual que en lo obtenido tras la DEB-TACE-1, no se observaron cambios en las variables analíticas.

La siguiente tabla recoge las principales características de los pacientes en los tres momentos temporales.

**Tabla 17:** Características previas a DEB-TACE-1, tras DEB-TACE -1 y DEB-TACE-2

	Previo a DEB-TACE-1	Tras DEB-TACE-1	Tras DEB-TACE-2
<b>BCLC, n (%)</b>			
0	2 (2)	4 (4)	8 (8.9)
A	22 (22)	31 (31)	23 (25.6)
B	76 (76)	65 (65)	59 (65.5)
<b>Child-Pugh, n (%)</b>			
A	63 (61.8)	57 (55.9)	53 (76.8)
B7	26 (25.5)	29 (28.4)	10 (14.5)
B $\geq$ 8	13 (12.7)	13 (12.7)	4 (5.8)
C			
<b>Encefalopatía, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	2 (2.1)
<b>Ascitis, n (%)</b>			
No	99 (97.1)	97 (95.1)	83 (90.2)
Grado II	3 (2.9)	5 (4.9)	5 (5.4)
Grado III	0 (0)	0 (0)	4 (4.3)
<b>mRECIST</b>			
P	-	9 (8.8)	21 (21.4)
EE	-	30 (29.4)	31 (31.6)
RP	-	63 (61.7)	34 (34.7)
RC	-	-	12 (12.2)
<b>Variables analíticas, mediana (RIQ)</b>			
AFP ( $\mu$ g/L)	18.8 (5-93.1)	10 (5.1-69.9)	11.3 (5-46.5)
AST (UI/L)	58 (40-98)	61.5 (44-100)	63.5(43-101)



## Resultados

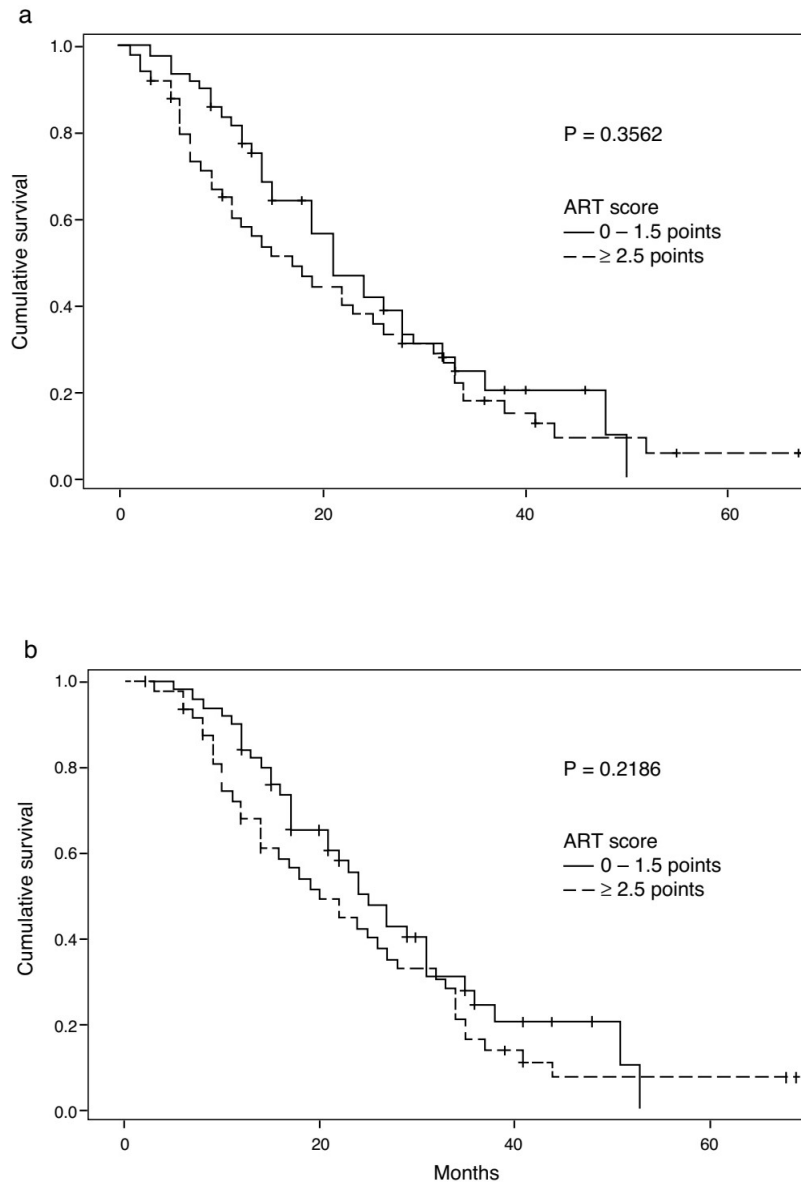
FA (UI/L)	123 (90-157.5)	140 (111-198)	161 (117-221)
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	106 (78-162)	122(88-188)	117 (79-172)
Albúmina (g/L)	38 (35-41.3)	36 (34-39)	36 (32-39)
Brb ( $\mu\text{mol/L}$ )	15.4 (10.8-21.5)	16.7(10.8-20.9)	17.1 (10.3-26.7)
INR	1.2 (1.1-1.2)	1.2 (1.1-1.3)	1.2 (1.1-1.3)
Hb ( $\mu\text{mol/L}$ )	14 (13-15.1)	13.4 (12.6-14.3)	13.2 (12.1-14.3)
Na (mmol/L)	139 (137-141)	139 (137-140)	138 (136.5-140)

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; n: número; P: progresión; EE: enfermedad estable; RP: respuesta paricial; RC: respuesta completa; AFP: alfafetoproteína; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; Brb; bilirrubina; INR; ratio internacional normalizado; RIQ: rango intercuartílico.

### **ART-score**

Se calculó el valor de ART-score de cada uno de los pacientes de la población global y se clasificó a los pacientes en dos grupos en función de su puntuación. El 50% de los pacientes pertenecía al grupo ART-score 0-1.5 puntos y el 50% al grupo ART-score  $\geq 2.5$  puntos. Asimismo, se analizaron las características basales de cada uno de los grupos de ART-score (Tabla 16), observando diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a la etiología de la enfermedad hepática (con predominio de cirrosis por VHC en el grupo de mal pronóstico) y de la función hepática cuantificada por el score de Child-Pugh (puntuación más elevada en el grupo de mal pronóstico). La variable del ART-score que mayor repercusión tuvo en la puntuación de los pacientes fue el incremento de Child-Pugh.

En cuanto a la supervivencia, se disponían datos de 99 pacientes con un a mediana de seguimiento tras la DEB-TACE-2 de 18 meses (9-29 meses). Durante el período de seguimiento 35 pacientes (71.4%) del grupo de buen pronóstico fallecieron, mientras que en el grupo ART-score  $\geq 2.5$  puntos se recogieron 42 defunciones (84%), sin observar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.15$ ). Se calculó la mediana de supervivencia desde el momento de DEB-TACE-2, obteniendo 21 meses (IC 95% 15-28 meses) en el grupo ART-score 0-1.5 y 17 meses (IC 95% 10-25 meses) en el segundo grupo ( $p= 0.35$ ). Tampoco se alcanzó la significación estadística al calcular la supervivencia desde el momento de DEB-TACE-1 (ART-score 0-1.5: 25 meses con IC 95% 17-31 vs ART-score  $\geq 2.5$ : 20 meses con IC 95% 14-27;  $p= 0.22$ ).



**Figura 5:** a) Supervivencia calculada desde DEB-TACE-2 (ART-score 0-1.5: 21 meses vs ART-score  $\geq 2.5$ : 17 meses. b) Supervivencia calculada desde DEB-TACE-1 (ART-score 0-1.5: 25 meses vs ART-score  $\geq 2.5$ : 20 meses (extracto del artículo original).

Finalmente, se realizó un análisis multivariado considerando las características basales y previas a DEB-TACE-1 de los pacientes, observando que el tamaño tumoral  $\geq 75$  mm y la cifra de plaquetas por debajo de  $103500 \times 10^9/L$  (valor del percentil 50) tenían un valor pronóstico independiente.

Resultados

**Tabla 18:** Variables pronósticas en el análisis multivariado.

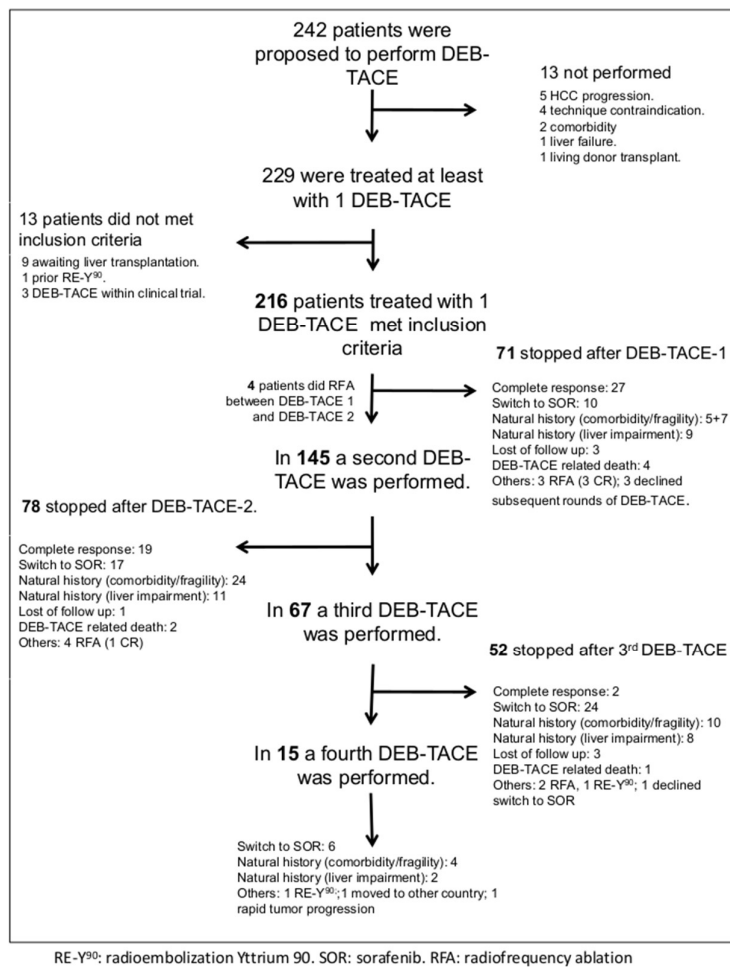
<b>Variable</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Tamaño tumoral: ≥ 75 mm vs < 75 mm	7.63 (1.97-29.58)	0.003
Plaquetas: p <sub>50-75</sub> vs < p <sub>25</sub>	0.34 (0.12-0.92)	0.03
> p <sub>75</sub> vs < p <sub>25</sub>	0.256 (0.1-0.65)	0.004

HR: Hazard Ratio; p: percentil

## 2 Análisis de supervivencia de nuestra serie de pacientes con CHC tratados con DEB-TACE. Influencia de los eventos pos-TACE en el pronóstico de los pacientes

### Características basales de los pacientes

Desde octubre de 2015 hasta octubre de 2018, se registraron 242 pacientes consecutivos con CHC diagnosticado por criterios EASL [9] y que fueron tratados con DEB-TACE. Finalmente, 216 cumplieron los criterios de inclusión establecidos para el estudio. Estos pacientes recibieron una mediana de 2 sesiones (RIQ 1-3). La mediana de seguimiento fue de 26.5 meses, realizándose un total de 443 procedimientos en estos pacientes a lo largo del periodo de estudio. La siguiente figura representa el diagrama de flujo de los pacientes de nuestra muestra.



**Figura 6:** Diagrama de flujo de selección de pacientes.

## Resultados

La mayoría de los pacientes eran hombres (83%) con cirrosis hepática de origen enólico (45%) seguido de VHC (36%). Sólo un 8% de los pacientes (n=18) había desarrollado ascitis como descompensación previa, aunque al menos un 30% del total de la muestra recibía tratamiento diurético por diversos motivos. Un 64% de los pacientes tenía una función hepática completamente compensada con un Child A de 5 puntos, si bien hasta un 73% de los pacientes presentaba datos sugestivos de hipertensión portal clínicamente significativa. En cuanto a la estadificación, 129 pacientes (58%) había sido clasificado como BCLC-B.

Las características basales de la muestra, tanto clínicas como analíticas se recogen a continuación en la tabla.

**Tabla 19:** Características de la muestra (n=216).

Edad, años, mediana (rango), (RIQ)	70 (38-84), (63-76)
Sexo (hombre/mujer), n (%)	180 (83)/36 (17)
Alcohol/VHC/otras causas, n (%)	97 (45)/ 78 (36)/ 41 (19)
Ascitis previa (no/sí), n (%)	198 (92) / 18 (8)
Tratamiento diurético (no/sí/n.d), n (%)	133 (62)/67 (31)/16 (7)
Varices esofágicas (sí/no/n.d), n (%)	72 (33)/131 (61)/13 (6)
Child-Pugh (A5/A6/B/ n.d), n (%)	139 (64)/39 (19)/18 (7.4)/20 (9.6)
BCLC-B (0/A/B), n (%)	10 (5)/77 (37)/129 (58)
HPCS (sí/no), n (%)	157 (73)/ 59 (27)
Tamaño nódulo principal (mm), mediana (rango), (IQR)	35 (89, 23-48)
Tratamiento previo (ablación/resección), n	44/8
ALBI 1/2/3/no disponible, n (%)	81(37.5)/96 (44)/1 (0.5)/38 (18)

RIQ: rango intercuartílico; n: número; VHC: virus de la hepatitis C; n.d: no disponible; HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa.

Se emplearon partículas de 300-500 $\mu$ m en 135 pacientes, mientras que en 81 se usaron partículas de 100-300 $\mu$ m. Asimismo, el CBCT fue empleado en 29 pacientes de nuestros pacientes. La dosis mediana de adriamicina utilizada 90mg (RIQ 70-140).

### **Respuesta al tratamiento**

Tras la primera sesión de DEB-TACE, 176 pacientes consiguieron un control de la enfermedad: 55 pacientes (26%) obtuvieron RC, 97 pacientes RP (45%), 24 pacientes EE (11%). Sin embargo, 35 pacientes (16%) sufrieron progresión del CHC tras el tratamiento. En 5 pacientes no fue evaluar el mRECIST, puesto que no realizaron la prueba de imagen de control.

A continuación, se muestran los valores analíticos en el momento previo a la DEB-TACE 1 ( $t_0$ ) y tras el procedimiento ( $t_1$ ).

**Tabla 20:** Características comparativas en los periodos  $t_0$  y  $t_1$ .

Variable	$t_0$	$t_1$
Brb (mg/dL), mediana (RIQ)	1 (0.93-1.33)	1 (0.96-1.3)
Albúmina, (g/L), mediana (RIQ)	40 (36-43)	38 (35-41)
AFP (ng/mL), mediana (RIQ)	12.8 (4.9-60.3)	8.4 (4-28.05)
Cr (mg/dL), mediana (RIQ)	0.84 (0.72-0.99)	0.79 (0.7-0.96)
Sodio (mEq/L), mediana (RIQ)	141(138-142)	140 (138-142)
AST (IU/L), mediana (RIQ)	50 (32-84)	47 (33.3-74.7)
ALT (IU/L), mediana (RIQ)	38 (25-76.5)	35 (24-61)
GGT (IU/L), mediana (RIQ)	120 (67-212)	133 (75-218)
FA (IU/L), mediana (RIQ)	108 (86.5-138.5)	128 (93-166)
TP (%), mediana (RIQ)	84 (75-94)	82 (74-91)
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ ), mediana (RIQ)	113 (79-159)	108.5 (78-162.5)
Hemoglobina (g/dL), mediana (RIQ)	13.6 (12.4-14.9)	13.4 (12.1-14.3)
Child (A5/A6/B/C), n (%)	139 (64)/39 (19)/18 (7.4)/20 (9.6)/-	125 (58)/43(20)/26 (12)/2 (10)
ALBI 1/2/3/n.d, n (%)	81(37.5)/96 (44)/1 (0.5)/38 (18)	66 (31)/10 (50)/6 (3)/36 (16)

RIQ: rango intercuartilico; Brb: bilirrubina; AFP: alfafetoproteína; Cr: creatinina; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa;FA: fosfatasa alcalina; TP: tiempo de protrombina, n.d: no disponible.

**Análisis de supervivencia**

La mediana de supervivencia global en nuestra cohorte fue de 27 meses (IC 95% 24.23-29.81), con una tasa de supervivencia acumulada a 1,2,3 y 5 años de 82, 58, 32 y 16%.

Se realizó un análisis univariado y multivariado con las variables basales y previas a la DEB-TACE-1. Las variables valor pronóstico independiente en el análisis multivariado fueron el tamaño tumoral  $\leq 36.5$ mm, punto de corte determinado según el área bajo la curva ROC (AUROC) (30 vs 22 meses; HR 0.72; IC 95% 0.53–0.98;  $p = 0.039$ ), el valor de FA  $\leq 108$  UI/L, punto de corte en la mediana (32 vs 24 meses; HR 0.64; IC 95% 0.47–0.88;  $p = 0.005$ ). y el valor de AFP  $\leq 100$  ng/mL, punto de corte arbitrario, previamente descrito en la literatura como valor con alta especificidad en el diagnóstico de CHC [142] y de recurrencia tras tratamiento [143-146] (29 vs 18 meses; HR 0.67; IC 95% 0.47– 0.96;  $p = 0.029$ ). En la tabla se muestra un resumen de los resultados de los análisis univariado y multivariado con las variables más relevantes.

**Tabla 21:** Análisis univariado y multivariado con las variables en  $t_0$ .

			Univariado			Multivariado		
			SG (meses)					
Variable	Categoría	n=216	Mediana	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Varices esofágicas	No	72	30	22.7-37.2	0.025			
	Sí	131	25	21.2-28.8				
$\geq 3$ nódulos	No	180	27	23.8-30.2	0.03			
	Sí	33	23	18.6-27.4				
Tamaño *(mm)	$\leq 36.5$	128	30	26.9-33.1	0.025	0.72	0.53-0.98	0.039
	$>36.5$	84	22	17.5-26.5				
AFP ( $t_0$ ) ng/mL	$\leq 100$	165	29	26.1-31.8	0.009	0.67	0.47-0.96	0.029
	$> 100$	44	18	13.4-22.6				
Brb ( $t_0$ ) mg/dL	$\leq 1$	130	28	24.2-31.8	0.05			
	$> 1$	79	25	21.3-28.7				
	$\leq 108$	105	32	28.01-35.9	$< 0.001$	0.64	0.47-0.88	0.005

<b>FA (t<sub>0</sub>) UI/L</b>	> 108	105	24	20.8-27.2				
<b>Ascitis preTACE</b>	No	198	27	24.4-29.6	0.068			
	Sí	18	21	16.9-25.01				
<b>HPCS</b>	No	59	30	22.5-37.5	0.045			
	Sí	157	26	22.3-29.7				

SG: supervivencia global; n: número; IC 95%: intervalo de confianza 95%; HR: Hazard ratio; AFP: alfafetoproteína; Brb: bilirrubina; FA: fosfatasa alcalina; HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa. \* Punto de corte establecidos según valor AUROC.

Igualmente, se realizó un análisis univariado y multivariado para evaluar las variables pronósticas tras el tratamiento, incluyendo las variables pre-tratamiento con valor pronóstico en t<sub>0</sub> (ver tabla 21) y las variables pos-tratamiento. Se muestra una tabla resumen de los resultados de los análisis uni y multivariado en el momento t<sub>1</sub>.

**Tabla 22:** Análisis univariado y multivariado\* en el momento t<sub>1</sub>.

			Univariado			Multivariado		
			SG (meses)					
Variable	Categoría	n=216	Mediana	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Dosis Doxorrubicina (mg)</b>	≤ 90	95	29	25.4-32.5	0.03			
	> 90	94	24	20.5-27.6				
<b>Eventos pos- TACE</b>	No	143	29	26.3-31.6	0.005			
	Sí	73	22	16.3-27.7				
<b>Albúmina t<sub>1</sub> (g/dL)</b>	≤ 35	54	22	18.5-25.5	0.001	1.5	1.1-2.2	0.02
	> 35	154	30	26.9-33.1				
<b>AFP (ng)mL)</b>	≤ 100	183	29	26.4-31.6	< 0.001	0.65	0.45-0.93	0.02
	> 100	26	12	8.3-15.7				
<b>Brb t<sub>1</sub></b>	≤ 2	194	28	25.3-30.7	0.03			
	> 2	17	15	5.6-24.4				
<b>FA t<sub>1</sub></b>	≤ 128	102	33	28.3-37.6	< 0.001			
	> 128	102	20	11.6-28.3				



## Resultados

<b>Ascitis t<sub>1</sub></b>	No	189	28	25.5-30.5	< 0.001	0.41	0.25-0.7	0.001
	Sí	27	17	8.6-25.4				
<b>Respuesta objetiva</b>	No	64	23	20.2-25.8	0.01			
	Sí	152	29	26.3-31.7				

SG: supervivencia global; n: número; IC 95%: intervalo de confianza 95%; HR: Hazard ratio; AFP: alfafetoproteína; Brb: bilirrubina; FA: fosfatasa alcalina. \* En el análisis multivariado se evaluaron también las variables incluidas en la tabla 21.

El modelo con mejor capacidad pronóstica incluía las variables albúmina pos-TACE  $\leq 35$  mg/dl, punto de corte arbitrario en la mediana (22 vs 30 meses; HR 1.5; IC 95% 1.1–2.2;  $p = 0.02$ ), AFP pos-TACE  $\leq 100$  ng/mL (29 vs 12 meses; HR 0.65; IC95% 0.45–0.93;  $p = 0.02$ ) y no desarrollo de ascitis pos-TACE (28 vs 17 meses; HR 0.43; IC 95% 0.27–0.68;  $p < 0.001$ ).

### **Eventos pos-TACE**

Un 33.7% de los pacientes (73 de 216) experimentó algún evento tras la DEB-TACE. La aparición de ascitis fue el hallazgo más frecuente tras el tratamiento, estando presente en 27 pacientes. Los eventos registrados se recogen en la siguiente tabla.

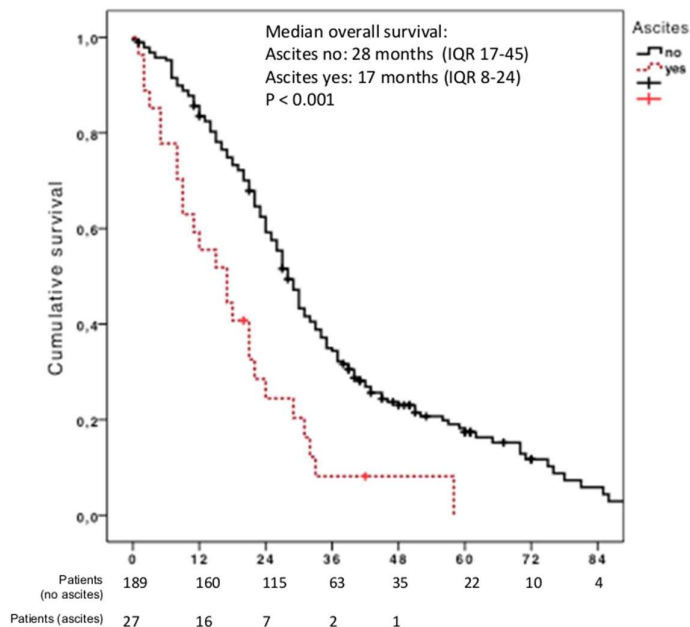
**Tabla 23:** *Eventos pos-DEB-TACE-1.*

<b>Eventos pos-TACE</b>	<b>n</b>	<b>SG desde DEB-TACE-1 (meses), mediana (IC 95%)</b>
<b>Ningún evento</b>	143	29 (26.5-31.5)
<b>Hallazgos Radiológicos</b>	23	27 (20.7-33.3)
Trombosis portal	12	
Diseción arterial	3	
Dilatación biliar	7	
Sangrado intratumoral	1	
<b>Eventos clínicos</b>	41	
<b><i>Complicaciones no cirróticas</i></b>	19	27 (0.3-53.7)
Colecistitis	1	
Absceso	1	

Hematoma inguinal	6	
IAM	1	
Reingreso/ingreso prolongado	4	
Síndrome pos-TACE	3	
Rash	1	
Otros	2	
<b><i>Complicaciones cirróticas</i></b>	22	
Encefalopatía	4	34 (0-83)
Ascitis	10	11 (0-23.4)
Evento clínico +ascitis <sup>†</sup>	8	17 (12.8-21.2)
<b>Complicación radiológica+ evento clínico</b>	9	
Complicación radiológica + ascitis	8	5 (0-22.5)
Complicación clínica+radiológica+ascitis	1	9

† Insuficiencia hepática (n=2); reingreso (n=2); absceso (n=2); colecistitis (n=1); radiodermatitis (n=1)  
 SG: supervivencia global; IAM: infarto agudo de miocardio;

El evento pos-DEB-TACE con mayor repercusión en la supervivencia de los pacientes fue la aparición de ascitis tras el procedimiento. Los pacientes con ascitis tras la DEB-TACE (n=27) tenían una supervivencia global de 17 meses (IC 95% 8.56-25.43) frente a los pacientes que no desarrollaban ascitis, 28 meses (IC 95% 25.52–30.48). Se realizó una comparativa de las características basales de los pacientes que desarrollaban ascitis frente a los que no la desarrollaban.



**Figura 7:** Kaplan-Meier con la supervivencia global en función de la aparición de ascitis pos-TACE.

En este análisis se observó que los antecedentes de descompensación hidrópica previa y las cifras de hemoglobina y albúmina eran factores independientes para el desarrollo de ascitis tras la quimioembolización. Igualmente, se observó que la aparición de ascitis no estaba relacionada con la respuesta radiológica ni la presencia de progresión tumoral tras el procedimiento. La siguiente tabla muestra estas diferencias.

**Tabla 24:** Características basales asociadas con el desarrollo de ascitis pos-DEB-TACE y regresión de Cox con las variables predictoras de desarrollo de ascitis pos-DEB-TACE.

Variable	Ascitis pos-TACE	No ascitis pos-TACE	p	Multivariado predictores			
				p-valor	Exp (B)	IC 95% Exp (B)	
						Superior	Inferior
N	27	189					
Ascitis previa (no/sí), n (%)	18 (67) /9 (33)	180 (95) /9(5)	<0.001	<0.001	0.12	0.04	0.32
Varices esofágicas (sí/no/desconocido)	23 (85) /4 (15) /0	108(57) /68(36) /13 (7)	0.02	0.43	0.61	0.1	2.1

<b>HPCS (no/sí), n (%)</b>	1 (4) /26 (96)	58 (32) /131 (68)	0.001	0.35	0.34	0.05	2.99
<b>Albúmina(g/L), mediana (RIQ)</b>	38 (33-40)	41 (37-43)	0.01	0.03	0.31	0.11	0.88
<b>Brb (mg/dL), mediana (RIQ)</b>	1.18 (0.9-1.7)	1 (0.9-1.3)	0.06	0.15	4.53	0.85	2.74
<b>Child-Pugh (A5/A6/B), n (%)</b>	8 (33)/9 (38)/7 (29)	131 (75)/30 (18)/11(7)	<0.001	0.001	0.22	0.09	0.53
<b>Hemoglobina (g/dL), mediana (RIQ)</b>	12.5 (11.6 - 13.3)	13.8 (12.6 - 14.9)	0.001	0.01	0.66	0.49	0.89
<b>BCLC 0/A vs B</b>	13 (48) / 14 (52)	101 (83)/ 88 (47)	0.06	0.2	1.8	0.73	4.46

n: número total; RIQ: rango intercuartílico; HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa; Brb: bilirrubina; Exp (B): odds ratio.

Nueve de estos veintisiete pacientes se recuperaron de su descompensación hepática y pudieron continuar el tratamiento con DEB-TACE, siendo la mediana de tiempo entre la descompensación y la siguiente sesión de quimioembolización de 52 días (RIQ 46.5-132).

Por último, en el análisis de covariables dependientes del tiempo las variables que se observó que tenían relación independiente con la supervivencia de los pacientes fueron: la AFP basal (HR, 1.66; IC 95% 1.31–2.10;  $p < 0.001$ ), la variación a lo largo del tiempo del valor de Brb (HR, 4.47; IC 95% 1.8–11.09;  $p < 0.001$ ) y la variación a lo largo del tiempo de la FA (HR, 1.68; IC 95% 1.41–2.10;  $p < 0.001$ ). Las tablas correspondientes a este análisis se pueden consultar en las **Tabla 30** y **Tabla 31** del apartado “Anexos”.

### 3 Validación del score “Six-and-twelve score” en práctica clínica real

#### Características basales de los pacientes:

De los 225 pacientes incluidos en la muestra, 187 (83%) eran hombres, con una mediana de edad de 70 años (RIQ 65-76.5). La etiología más frecuente de la enfermedad hepática fue el alcohol (n=107, 48%) seguido de VHC (n=71, 31%), con una función hepática en el momento del tratamiento conservada, Child A, en el 92% de los pacientes. Sin embargo, 77 pacientes (34%) tenían antecedentes de haber tenido alguna descompensación hepática previa con una mediana de 25.5 meses desde el último episodio de descompensación hasta la fecha de la DEB-TACE.

En relación a la estadificación tumoral, 12 pacientes (5%) presentaban un CHC en estadio BCLC-0, 119 (53%) BCLC-A, de los que 29 tenían un nódulo único mayor de 5cm, y 97 (42%) BCLC-B. La mediana del diámetro del nódulo principal fue de 3.5cm (RIQ 2.5-4.8), y la mediana de número de nódulos fue de 2 (RIQ 1-3).

Se calculó el score *Six and Twelve* en los pacientes de la muestra, con un valor mediano de 6 (RIQ 4.5-7.4), y se distribuyó a los pacientes en grupos en función de este score, de modo que el grupo 1 ( $\leq 6$  puntos) estaba constituido por 101 pacientes; el grupo 2 (7-12 puntos) por 123 pacientes y el grupo 3 ( $>12$  puntos) por 1 pacientes.

La tabla recoge las características basales de los pacientes de la muestra.

**Tabla 25:** Características basales de la muestra (n=225).

<b>Edad (años), mediana (RIQ)</b>	70 (65-76.5)
<b>Sexo (hombre/mujer), n (%)</b>	187 (83) /38 (17)
<b>Alcohol/VHC/ otras causas, n (%)</b>	107 (48)/ 70 (31)/ 48 (21)
<b>Varices esofágicas (sí/no/n.d), n (%)</b>	74 (33)/136 (60)/15 (7)
<b>Child-Pugh (A5/A6/B7), n (%)</b>	165 (73)/ 43 (19)/ 17 (8)
<b>BCLC (0/A/B), n (%)</b>	12 (5)/119(53)/94 (42)
<b>Six and Twelve (1/2/3), n (%)</b>	123 (54.9)/101 (44.9)/1 (0.1)
<b>Brb (mg/dL), mediana (RIQ)</b>	1 (1-1.3)
<b>Albúmina (g/L), mediana (RIQ)</b>	41 (37-43)

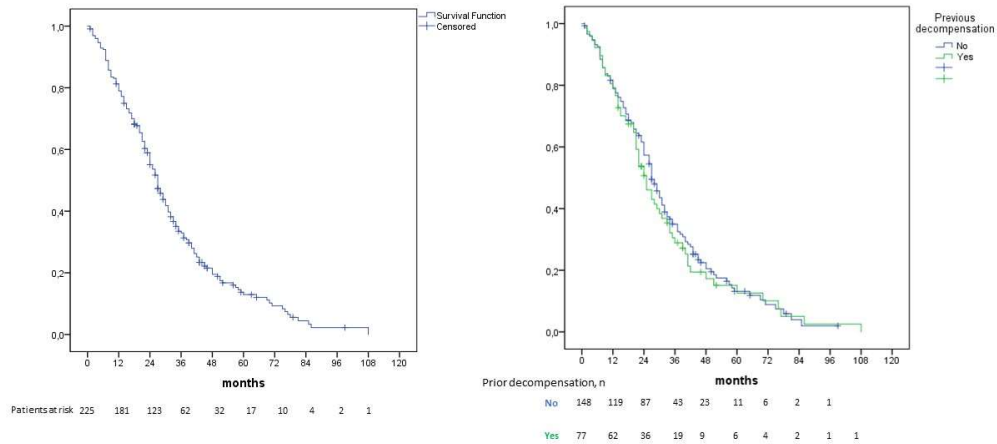
<b>AFP (ng/mL), mediana (RIQ)</b>	11.2 (4.73-60.55)
<b>Cr (mg/dL), mediana (RIQ)</b>	0.85 (0.72-1)
<b>Sodio (mEq/L), mediana (RIQ)</b>	141 (139-142)
<b>AST (UI/L), mediana (RIQ)</b>	44.5 (29-75.25)
<b>ALT (UI/L), mediana (RIQ)</b>	35 (24-78)
<b>GGT (UI/L), mediana (RIQ)</b>	113 (67-187)
<b>FA (UI/L), mediana (RIQ)</b>	105 (85-137.75)
<b>TP (%), mediana (RIQ)</b>	84 (75-93)
<b>Plaquetas (<math>\times 10^9/L</math>), mediana (RIQ)</b>	118 (81-163)
<b>Hemoglobina (g/dL), mediana (RIQ)</b>	13.65 (12.5-14.9)
<b>Diámetro del nódulo principal (mm), mediana (RIQ)</b>	35 (25-48)
<b>Tratamiento previo (no/ablación/resección), n (%)</b>	166 (73) / 50 (23) / 9 (4)
<b>Descompensación previa (no/sí), n (%)</b>	148 (66) / 77 (34)

RIQ: rango intercuartílico; n: número; VHC: virus de la hepatitis C; n.d: no disponible; Brb: bilirrubina; AFP: alfafetoproteína; Cr: creatinina; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina; TP: tasa de protrombina.

### **Seguimiento y análisis de supervivencia**

La mediana de seguimiento fue de 25 meses (RIQ 14-38.5), y a lo largo de este período 187 pacientes (83%) fallecieron. La mediana de supervivencia de la muestra fue de 27 meses (IC 95% 24.04-29.9). No se observaron diferencias en la supervivencia entre los pacientes que habían tenido una descompensación hepática previa y lo que no [25 meses (IC 95% 20.7-29.3) vs 27 meses (IC 95% 23.5-30.5),  $p=0.58$ ].

## Resultados



**Figura 8:** Izquierda: Kaplan-Meier de la supervivencia global de la muestra (27 meses; IC 95% 24.04-29.9). Derecha: Kaplan-Meier de la supervivencia en función de los antecedentes de descompensación hepática previa: no descompensación 27 meses (IC 95% 23.5-30.5) vs antecedentes de descompensación 25 meses (IC95% 20.7-29.3),  $p=0.59$ .

Tras la primera sesión de DEB-TACE 161 pacientes (72%) alcanzaron una respuesta objetiva, definida por la suma de RC+RP, mientras que 35 pacientes (15%) presentaron progresión. La mayoría de los pacientes ( $n=137$ , 61%), no experimentaron ningún evento tras la DEB-TACE, si bien hasta 33 pacientes (15%) presentaron algún grado de descompensación hepática. La mediana de sesiones de DEB-TACE por paciente fue 2 (RIQ 1-3) y durante el seguimiento 69 pacientes (30.7%) precisaron migración terapéutica a sorafenib.

En el análisis univariado las variables AFP, FA, Brb y tiempo de protrombina manifestaron significación estadística y, posteriormente, en el análisis de Cox, los valores de AFP y de FA mostraron un valor pronóstico independiente. La tabla resume los resultados más relevantes de los análisis uni y multivariado realizados.

**Tabla 26:** Análisis univariado y multivariado (resumen).

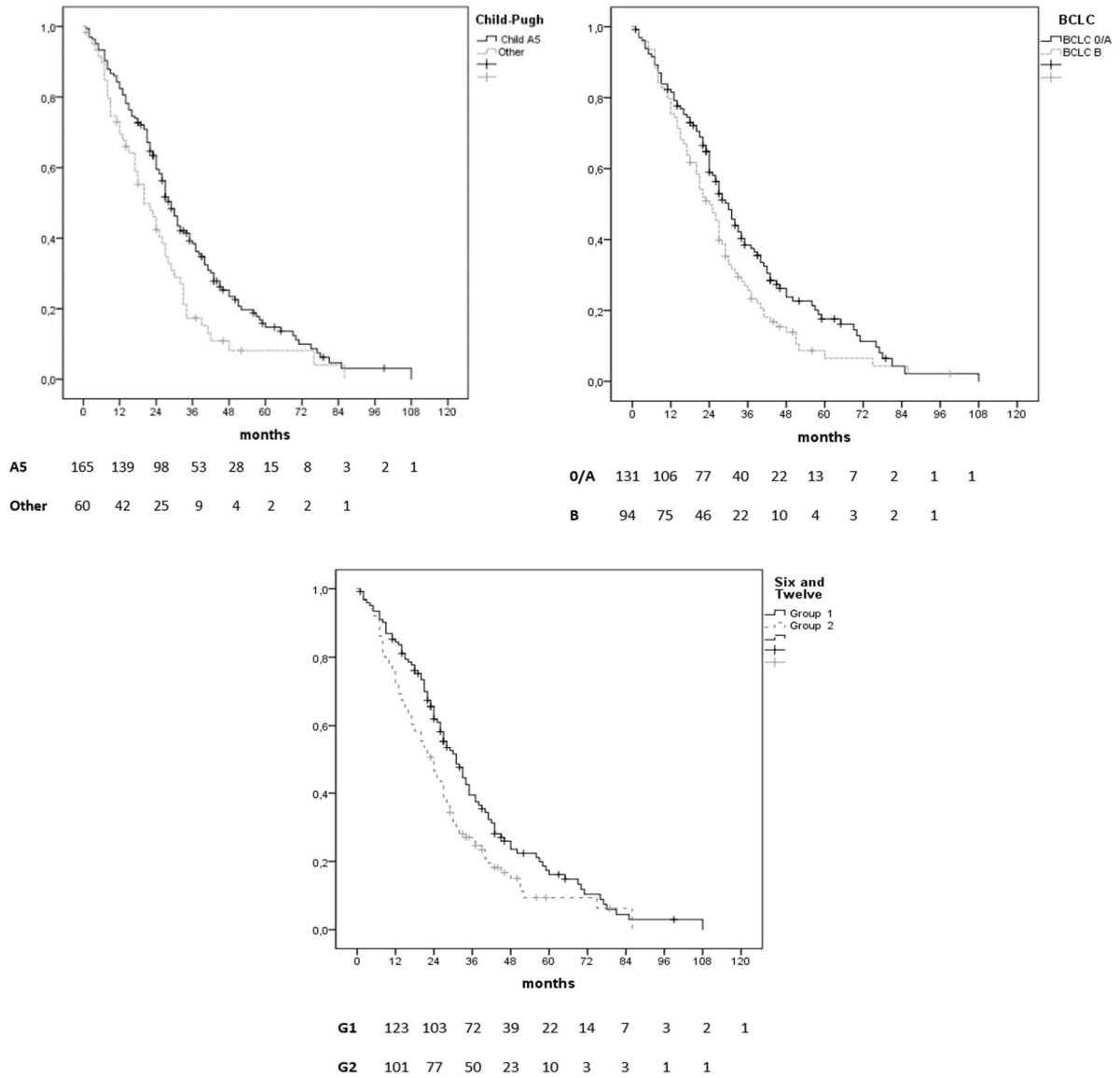
			Univariado			Multivariado		
			SG (meses)					
Variable	Cat.	N=225	Mediana	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
AFP	< p <sub>50</sub>	111	29	25.9-32.1	0.015	0.72	0.54-0.96	0.028
	≥ p <sub>50</sub>	109	24	19.9-28				
Brb	< p <sub>50</sub>	141	27	23.5-30.4	0.014			
	≥ p <sub>50</sub>	84	25	20.5-29.4				
FA	< p <sub>50</sub>	152	30	25.3-34.4	0.011	0.72	0.53-0.98	0.037
	≥ p <sub>50</sub>	72	24	20.9-27				
TP	< p <sub>50</sub>	113	24	20.3-27.7	0.039			
	≥ p <sub>50</sub>	112	30	26.3-33.7				
Descompensación previa	No	148	27	23.5-30.5	0.068			
	Sí	77	25	20.7-29.3				
BCLC	0/A	131	30	25.7-34.3	0.03			
	B	94	24	20.2-34.3				
Six and Twelve	Grupo 1	123	31	25.9-36.1	0.048			
	Grupo 2	101	24	19.6-28.4				
	Grupo 3	1	27					
Child-Pugh	A5	165	29	25.9-32	0.005			
	Otros	60	20	13.9-26				

SG: supervivencia global; Cat.: categoría; HR: Hazard ratio; AF: alfafetoproteína; Brb: bilirrubina; FA: fosfatasa alcalina; TP: tasa de protrombina; p<sub>50</sub>: percentil 50.

Como se muestra en la tabla 26 y en la figura que se observa a continuación, tanto el BCLC como el índice Child-Pugh y el score *Six and Twelve* consiguieron discriminar grupos de pacientes con medianas de supervivencias diferentes.



## Resultados



**Figura 9:** Kaplan-Meier de cada uno de los índices pronósticos: arriba a la izquierda, el índice de Child-Pugh (A-5 vs A6-B7: 29 vs 20 meses,  $p=0.005$ ); arriba a la derecha, el BCLC (BCLC-0/A vs B: 30 vs 24 meses,  $p=0.03$ ); abajo, el score Six and Twelve (grupo 1, 31 vs grupo 2, 24 vs grupo 3, 27 meses;  $p=0.048$ ). En esta figura se ha eliminado la representación del grupo 3 al corresponder sólo a un paciente.

### **Aplicabilidad del score *Six and Twelve***

Los valores del área bajo la curva ROC (AUROC) y el C-index, calculados para valorar la aplicabilidad de cada uno de los índices se muestran en la **Tabla 32** del apartado “Anexos”.

En este análisis se observa que, en nuestra muestra, los valores tanto del AUROC como del C-index a lo largo del tiempo no difieren de manera estadísticamente significativa de los valores obtenidos para el BCLC y el Child-Pugh.

Para finalizar, tras apreciar la diferencia en términos de supervivencia entre la cohorte asiática al compararla con la cohorte francesa y la nuestra, analizamos la capacidad pronóstica de estos índices en función de la etiología de la cirrosis (predominio de VHB en la cohorte asiática y alcohol en la francesa y la española). Se observó que el grupo de pacientes con cirrosis por alcohol era predominantemente masculino, con una edad de diagnóstico del CHC más joven que en los no alcohólicos y con más antecedentes de descompensación hepática previa.

**Tabla 27:** Características basales en función de la etiología de la cirrosis (*Alcohol vs otras*).

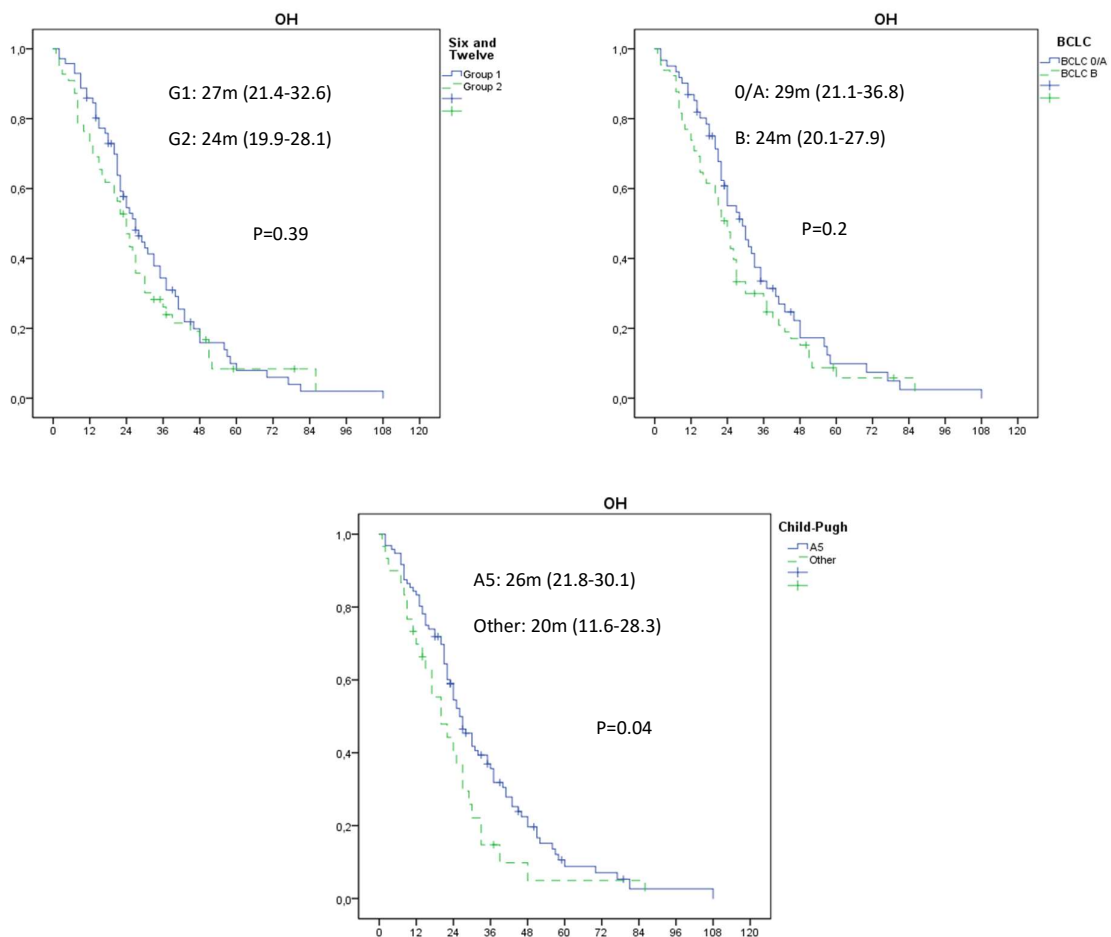
<b>Variable</b>	<b>Alcohol (n=126)</b>	<b>No alcohol (n=99)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad, mediana (RIQ)</b>	69 (64-67)	74 (66-78)	0.001
<b>Sexo (hombre/mujer), n</b>	122 / 4	65 / 34	< 0.001
<b>Tamaño nódulo (mm), mediana (RIQ)</b>	32 (25-44.3)	36 (25-50)	0.09
<b>Número nódulos, mediana (RIQ)</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	n.s
<b>Tratamiento previo (no/sí), n</b>	91 / 35	70 / 29	0.8
<b>Child-Pugh (A5/A6/B7), n</b>	96 / 19 / 11	69 / 24 / 6	0.19
<b>Descompensación previa (no/sí), n</b>	67 / 59	81 / 18	<0.001
<b>Tiempo desde descompensación a DEB-TACE, meses, mediana (RIQ)</b>	33 (8-98)	20 (4-34)	0.16

Resultados

<b>BCLC (0/A/B), n</b>	4 / 66 / 56	8/ 53/ 38	0.21
<b>“Six and Twelve” (1/2/3), n</b>	71 / 55 / -	52 /46 / 1	0.47
<b>SG (meses), mediana (RIQ)</b>	25 (22.3-27.7)	29 (25.3-32.7)	0.22

RIQ: rango intercuartílico; SG: supervivencia global.

En estos pacientes con cirrosis de origen enólico y CHC tratado con DEB-TACE el score que discriminaba grupos de pacientes con supervivencia diferente fue el Child-Pugh.



**Figura 10:** Kaplan-Meier de los tres scores en pacientes con cirrosis de origen enólico. Arriba a la izquierda, el score Six and Twleve (grupo 1: 27 meses vs grupo 2; 24 meses;  $p=0.39$ ); arriba a la derecha, el BCLC: (0/A: 29 meses vs B: 24 meses;  $p=0.2$ ); abajo el Child-Pugh (A5: 26 meses vs resto: 20 meses;  $p=0.04$ ).

## **JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS**

A pesar de la existencia de programas de detección precoz de carcinoma hepatocelular, un elevado porcentaje de pacientes se diagnostican en estadio intermedio. En estos pacientes el tratamiento de elección es la quimioembolización transarterial hepática (TACE).

Este grupo de pacientes presenta una importante heterogeneidad, con resultados variables en términos de supervivencia en las distintas series, y por lo tanto, la decisión tanto de inicio de tratamiento como de continuación del mismo no es baladí.

A lo largo de los años se han desarrollado un gran número de algoritmos para mejorar las indicaciones del tratamiento con TACE con resultados contradictorios sobre su utilidad.

Ninguno de los índices publicados ha conseguido ser aceptado de forma universal, de modo que, en la actualidad, las decisiones se siguen basando en la revisión individualizada de los casos en los comités de trabajo interdisciplinares. En la presente Tesis nos hemos centrado en la aplicabilidad de estos algoritmos en pacientes tratados con DEB-TACE en vida real, así como en identificar qué variables clínicas basales, más allá de los algoritmos, podrían tener mayor peso a la hora de predecir el pronóstico vital de los pacientes que reciben este tratamiento intra-arterial.



## DISCUSIÓN

La selección de pacientes candidatos a tratamiento con quimioembolización hepática ha sido materia de diversos estudios e investigación en los últimos años. Esto es debido a la gran heterogeneidad que presenta el conjunto de los pacientes sometidos a TACE.

Por un lado, la TACE es el tratamiento de elección en pacientes con CHC en estadio intermedio [39]. Este grupo lo conforman pacientes asintomáticos, sin trombosis portal o enfermedad a distancia, con tumores multinodulares y con una función hepática conservada. En estos pacientes la mediana de supervivencia en evolución natural es de 16 meses, mientras que con la TACE se estima que la supervivencia supere los 30 meses de media [70, 147]. Por otro lado, los pacientes en estadio muy inicial o inicial no candidatos a tratamiento con intención curativa también pueden recibir quimioembolización.

De este modo, se constituye un conglomerado de pacientes con carga tumoral dispar (desde lesiones binodulares por encima de criterios de Milán hasta tumores multinodulares, independientemente del tamaño de la lesión) y función hepática variable. De hecho, se ha descrito que menos del 40% de los pacientes que reciben TACE son candidatos óptimos al tratamiento [140]. A esto hay que sumar el importante desarrollo de las terapias sistémicas cuyos buenos resultados en términos de supervivencia cuestionan la necesidad de plantear un tratamiento con TACEs sucesivas frente a realizar una migración terapéutica en algunos pacientes potenciales candidatos a TACE.

Para intentar solventar las limitaciones de la elegibilidad de los pacientes para tratamiento con TACE, a lo largo de los años se han desarrollado múltiples índices de selección de pacientes tanto para inicio de tratamiento como para re-tratamiento [110, 111, 113, 114, 116, 119, 121, 123, 127, 128]. Sin embargo, su validación varía de unas cohortes a otras, lo que limita su aplicabilidad. Estas discrepancias pueden deberse a la diversidad en el diseño de los estudios, puesto que muchos de ellos incluyen pacientes en estadio avanzado, fuera de las recomendaciones de las guías clínicas, o se tratan con distintas técnicas de TACE.

Aunque no se ha demostrado superioridad de la DEB-TACE con respecto a la cTACE en términos de respuesta objetiva y supervivencia sí que se ha visto que tiene un

## Discusión

mejor perfil de seguridad, por lo que los criterios de selección de los pacientes pueden ser distintos, sobre todo en lo que se refiere a los criterios de re-tratamiento [51, 52].

Los artículos publicados durante la realización de la presente Tesis intentan profundizar en las herramientas de selección de pacientes que reciben tratamiento con DEB-TACE.

## 1 Evaluación del ART-score como herramienta de selección de pacientes

Como se ha explicado previamente, en 2013, Sieghart et al. desarrollaron un índice para mejorar la indicación de TACEs sucesiva en pacientes con CHC en tratamiento con quimioembolización transarterial hepática [123]. Plantearon un estudio con dos cohortes, una de entrenamiento y una de validación. En la cohorte de entrenamiento determinaron que las variables incremento de > 25% de AST, incremento en el índice de Child-Pugh y la ausencia de respuesta radiológica tenían relación con la supervivencia tras la TACE y con ellas elaboraron este índice.

El *ART-score* diferenciaba dos grupos con distinto pronóstico a la hora de realizar TACEs sucesivas. La mayoría de los estudios realizados con posterioridad no respaldan la utilización de este índice entre otras cosas por la heterogeneidad de las cohortes de entrenamiento y validación tanto a nivel de las características de los pacientes como de las técnicas y esquema terapéutico empleados.

El objetivo de nuestro estudio era validar el *ART-score* como instrumento para la ayuda de toma de decisión de re-tratamiento en pacientes tratados con DEB-TACE.

Para ello, se diseñó un estudio multicéntrico español que incluyó los datos de 12 hospitales que realizan quimioembolización transarterial hepática con Dc-Beads.

A continuación, se detallan las diferencias entre la cohorte del estudio original y las de nuestra muestra de pacientes tratados con DEB-TACE.

**Tabla 28:** Comparación entre las características de los pacientes del estudio original y nuestro estudio de validación en DEB-TACE.

	Sieghart et al.		Pipa et al.
Diseño	Entrenamiento	Validación	Multicéntrico
N	107	115	102
<b>Etiología: n (%) *</b>			
• OH	49 (46)	53 (46)	40 (39.2)
• Virus	35 (33)	40 (35)	49 (48.5)
<b>CP basal: n (%)</b>			



<ul style="list-style-type: none"> <li>• A</li> <li>• B7</li> <li>• <math>\geq</math> B8</li> </ul>	72 (67)	72 (63)	63 (61.8)
	17 (16)	18 (16)	26 (25.5)
	18 (17)	25 (22)	13 (12.7)
<b>Tamaño tumoral cm (DS)</b>	5.8 $\pm$ 2.9	4.3 $\pm$ 2.4	4.4 $\pm$ 2.4
<b>BCLC: n (%)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• A</li> <li>• B</li> </ul>	-	-	3 (2.9)
	11(11)	36 (31)	28 (27.4)
	96 (89)	79 (69)	71 (69.6)
<b>TACE: n (%)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAE</li> <li>• cTACE</li> <li>• DEB-TACE</li> </ul>	30 (28)	0	0
	56 (55)	114 (99)	0
	21 (17)	1 (1)	102 (100)
<b>Tratamiento previo</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>	29 (27)	9 (8)	11 (11)
	78 (73)	106 (92)	91 (89)
<b>Intervalo entre TACE: días, (rango)</b>	45 (13-90)	42 (26-85)	84.6 $\pm$ 52.2
<b>Variables ART-score</b>			
<b><math>\Delta</math> CP: n (%)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• <math>\geq</math> 1</li> </ul>	75 (70)	84 (75.6)	60 (58.8)
	32 (30)	27 (24.4)	42 (41.2)
<b><math>\Delta</math> AST &gt;25%: n (%)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Sí</li> </ul>	73 (70)	n.d	67 (65.7)
	30 (30)	n.d	35 (34.3)
<b>Criterios Respuesta Rx</b>	EASL	EASL	mRECIST
<b>Respuesta Rx</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Sí</li> </ul>	45 (44.5)	n.d	39 (38.2)
	56 (55.5)	n.d	63 (61.8)

<b>ART-score</b>			
• 0-1.5	60 (61.8)	74 (69)	51 (50)
• $\geq 2.5$	37 (38.2)	33 (31)	51 (50)
<b>SG ART-score: m (IC 95%)</b>			
• 0-1.5	23.5 (16.2-32.2)	27.6 (22.5-33.5)	21 (15-28)
• $\geq 2.5$	6.6 (4.5-8.8)	8.1 (5.1-10.5)	17 (10-25)
• <b>p-valor</b>	< 0.001	< 0.001	0.35

N: muestra; n: nº individuos; OH: alcohol; CP: Child-Pugh; DS: desviación standard; AST: aspartato-aminotransferasa;  $\Delta$ : incremento; m meses; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; SG: supervivencia global.  
\* % sobre el global de la muestra.

En esta tabla se observa que en nuestra muestra de pacientes tratados con DEB-TACE, el *ART-score* no discrimina grupos de distinta supervivencia (ART score 0-1.5, 21 meses vs ART-score  $\geq 2.5$ , 17 meses;  $p=0.3562$ ). Existen ciertas diferencias entre las muestras que podrían justificar estos resultados:

- 1) A pesar de observar un mayor porcentaje de incremento de Child tras la TACE en nuestra muestra, la supervivencia del grupo teórico de “mal pronóstico” es ostensiblemente mayor que en los pacientes del estudio original.

Por un lado, nuestros pacientes presentaban una función hepática previa a la TACE mejor que la cohorte original ( $CP \leq 7$ , 87% en nuestro grupo vs 72% en las cohortes austríacas). Por otro lado, el tratamiento empleado en el 100% de nuestra muestra fue DEB-TACE, sobre la existen estudios que indican mayor seguridad sobre otras modalidades de TACE. Además, es relevante que el intervalo entre sesiones de TACE es significativamente mayor en nuestra cohorte (85 vs 45 vs 42 días), lo que permite una mejor valoración de la reserva funcional hepática tras el tratamiento, de cara a indicar la siguiente sesión. Este hecho puede explicar que el incremento de CP en nuestro estudio no fuera un marcador independiente de supervivencia.

En nuestra práctica habitual la evaluación clínica y de la respuesta radiológica se realiza a las 5-6 semanas tras el tratamiento, mientras que, en el estudio original las sesiones de TACE se realizan de forma más precoz. De hecho, el criterio de exclusión de una gran mayoría de nuestros pacientes (493 de los 658 seleccionados) fue la ausencia de

DEB-TACE en el intervalo entre 30-90 días, lo que refleja en parte las diferencias en los esquemas terapéuticos con el grupo de Sieghart.

Otras series han descrito hallazgos semejantes en lo que se refiere al tiempo entre sesiones de tratamiento. El estudio de validación japonés realizado en pacientes con cirrosis de predominio vírico (mayoría VHC) tratados con cTACE a demanda, describía la ausencia de diferencias entre los dos subgrupos de *ART-score*, con sólo 76 pacientes de 627 con al menos dos sesiones de TACE en menos de 90 días, algo similar a lo descrito por el grupo francés [125, 128]. El grupo italiano de Terzi et al. incluyó pacientes con TACE realizada más allá de los 90 días de la primera sesión, de acuerdo a su práctica clínica, la mayoría con cirrosis secundaria a infección crónica por VHC, tratados también con cTACE a demanda. No consiguieron ratificar el *ART-score*, pero sí observaron que la única de las variables que se correlacionó con la supervivencia fue el incremento en el CP tras la TACE [148]. El grupo de Tseng et al. tampoco consiguió validar el *ART-score* en su cohorte de pacientes con VHB, la mayoría con tratamiento antiviral, tratados con cTACE a demanda [149].

- 2) Otra diferencia relevante con respecto a la práctica clínica habitual y las recomendaciones establecidas por las guías clínicas es que en el artículo de *ART-score* original se emplean los criterios EASL para evaluar la respuesta radiológica, mientras que en nuestro estudio utilizamos criterios mRECIST, que son los recomendados por las guías desde 2010 [60], aunque en nuestra cohorte la ausencia de respuesta no se relacionó con menor supervivencia.
- 3) El incremento de AST tampoco se correlacionó con la supervivencia en nuestro estudio. A diferencia de las cohortes del estudio original, la mayoría de nuestros pacientes presentaban cirrosis de etiología vírica, por lo que las alteraciones de AST pos-TACE han podido difuminarse por este motivo, lo que también había sido observado en el artículo italiano [148].
- 4) En lo que se refiere a la técnica de TACE, la mayoría de los estudios realizados aplican tratamiento con cTACE. Una serie alemana [150] incluía pacientes tratados tanto con cTACE como con DEB-TACE, con resultados negativos en lo que se refiere a la aplicabilidad del *ART-score*. Nuestro estudio fue el primero en intentar la validación del *ART-score* en una cohorte uniforme de pacientes

tratados con DEB-TACE. En 2018, otro grupo español de pacientes tratados con DEB-TACE obtuvo resultados similares [75].

- 5) Como diferencias menos relevantes, observamos una menor carga tumoral global en nuestros pacientes, así como menor porcentaje de tratamientos previos, con respecto a la cohorte de entrenamiento, lo que podría indicar un menor recorrido de la enfermedad tumoral y explicar las diferencias en la supervivencia. Sin embargo, en estos aspectos la cohorte de validación austríaca era similar a la nuestra.

Por último, realizamos un análisis multivariado para determinar las variables basales que se relacionaban con la supervivencia en nuestra muestra. Entre ellas destacó el tamaño tumoral con punto de corte en 7.5 cm, valor similar al considerado según los criterios “up-to-7” a los que nos hemos referido previamente [106] y ya considerado en los algoritmos HAP, mHAP, mHAP-II y STATE [110, 111, 113, 119], y el recuento plaquetario, en probable relación con el grado de hipertensión portal [151].

En conclusión, la ausencia de eficacia del *ART-score* en nuestra cohorte es de causa multifactorial. Por un lado, influye la selección de pacientes, con mejor función hepática que en la cohorte del estudio original. Por otro lado, los criterios de re-tratamiento en nuestro medio son más estrictos, de acuerdo con la respuesta radiológica evaluada en un período de tiempo razonable después del tratamiento y tras una cuidadosa valoración clínica, junto con el soporte de los comités multidisciplinares como pilar fundamental de decisión.

Los resultados de este trabajo han sido publicados bajo el título “*The ART-SCORE is not an effective tool for optimizing patient selection*” PMID: 28676199.

## **2 Análisis de supervivencia de nuestra serie de pacientes con CHC tratados con DEB-TACE. Influencia de los eventos pos-TACE en el pronóstico de los pacientes**

El segundo trabajo se centró en el análisis de los factores pronósticos de una cohorte de pacientes tratados con DEB-TACE en el Hospital Universitario Central de Asturias. Se realizó un estudio observacional con pacientes que recibieron tratamiento entre 2008 y 2015. Durante este intervalo de tiempo se produjeron diversas novedades tecnológicas, como la mayor sensibilidad de los TC multidetector, el cambio en el tamaño de las partículas y los inicios de la generalización del uso del CBCT, relevantes para el tratamiento. Además de incluir estas variaciones técnicas en nuestro análisis, realizamos un análisis de covariables tiempo-dependientes con la intención de valorar si los cambios observados a lo largo del tiempo de las distintas variables registradas ejercían un impacto en la supervivencia de estos pacientes.

Por otro lado, si bien la DEB-TACE se considera una técnica segura y mejor tolerada que la cTACE, el papel de los efectos adversos como posible condicionante de re-tratamiento no ha sido evaluado en profundidad. En este estudio observamos tanto los factores pronósticos previos al tratamiento, como la repercusión de los efectos adversos pos-TACE en la supervivencia

En lo que se refiere a los factores pronósticos basales, -antes de la TACE-, el tamaño tumoral, los niveles de AFP y los valores de FA se asociaron de manera independiente con la supervivencia. Tanto el tamaño tumoral como la AFP son variables relacionadas con la carga tumoral e incluso en las guías clínicas se acepta que la elevación de AFP como marcador de progresión tumoral [10]. En lo que se refiere a la FA, diversos estudios han determinado su capacidad pronóstica en términos de supervivencia y de recurrencia tanto en TACE como en otras modalidades terapéuticas [152, 153]. En el análisis de covariables dependientes del tiempo las variables que mostraron relación con la supervivencia fueron los niveles de AFP basal, así como los cambios de la bilirrubina y fosfatasa alcalina a lo largo del tiempo, si bien, ninguna variable clínica alcanzó la significación estadística.

En cuanto al papel pronóstico de los efectos adversos tras la DEB-TACE, 73 de los 216 pacientes incluidos en el estudio (33.7%) manifestaron algún evento tras la primera

sesión de tratamiento, desde alteraciones radiológicas asintomáticas hasta complicaciones clínicas severas.

Como se ha referido previamente en este texto, se han descrito alteraciones radiológicas tanto biliares como portales en otros estudios, cuyo valor pronóstico se desconoce [55, 56]. En nuestra serie observamos 12 casos de trombosis portal y 7 de dilatación biliar, entre otros, con una supervivencia de 27 meses en los pacientes que desarrollaban estas alteraciones radiológicas, la misma que la cohorte global.

El 12.5% de los pacientes tratados (27 de los 216 pacientes iniciales) presentó ascitis tras la primera sesión de DEB-TACE, asociada o no a otra complicación, siendo el evento pos-DEB-TACE más frecuente. Estos efectos adversos fueron en general leves, pues sólo 21 pacientes de los 216 (9.7%) dejaron de recibir una segunda sesión de TACE por disfunción hepática o comorbilidad, sin embargo, la aparición precoz de ascitis, independientemente del grado, se asoció con un detrimento estadísticamente significativo en la supervivencia (17 meses vs 28 meses en los que no desarrollaban ascitis,  $p < 0.001$ ).

Las variables que se relacionaron con la aparición de ascitis tras la TACE fueron: los antecedentes de descompensación hidrópica; los valores bajos de albúmina y, por consiguiente, la función hepática previa a la TACE determinada por el índice de Child-Pugh; así como la cifra de hemoglobina sérica. Analizando estas variables en la cohorte global, 198 (92 %) de los pacientes nunca había experimentado una descompensación hidrópica, a pesar de que 157 pacientes (73%) tenían hipertensión portal clínicamente significativa. Hasta 133 pacientes (62%) estaban a tratamiento diurético por comorbilidades no hepáticas. Sólo 57 pacientes (26.4%) no tenían un Child A de 5 puntos previo a la TACE, por lo que en general eran pacientes bien compensados en el momento del tratamiento. La aparición de ascitis tras la TACE no se relacionó con el grado de progresión tumoral. Globalmente, sólo 21 pacientes (9.7%) pasaron a historia natural por fragilidad o empeoramiento de la función hepática.

Existen pocos datos sobre la repercusión del desarrollo de ascitis como evento adverso tras la quimioembolización. Los existentes corresponden a estudios de cTACE, pues en los análisis de seguridad realizados con DEB-TACE no se refleja el porcentaje ascitis tras el procedimiento [51, 52, 154]. Una revisión sistemática que incluyó una mayoría de pacientes tratados con cTACE describía hasta un 8.3% (0-52% según los estudios incluidos) de aparición de ascitis [34], mientras que otras series refirieron un

porcentaje de descompensación hepática (definida por aparición de encefalopatía, ascitis, aumento de tiempo de protrombina o de las cifras de bilirrubina) en torno al 20%, de los que sólo un 3% fueron irreversibles. De este 20% de descompensaciones, el 1% correspondían con ascitis [155].

La presencia de ascitis antes de la TACE sí ha sido descrita con anterioridad como factor de mal pronóstico. Un metaanálisis de 2010 analizó las características de los pacientes incluidos en ensayos clínicos aleatorizados que presentaban CHC en estadio intermedio y avanzado que habían recibido placebo en el brazo de no tratamiento. En estos pacientes, la presencia de ascitis se asociaba a mal pronóstico, al igual que la existencia de trombosis portal, Child B-C y un mal ECOG-PS [156]. De hecho, en un documento posterior, la presencia de ascitis refractaria se considera una contraindicación para la TACE, pues se relaciona con mayor aparición de complicaciones pos-procedimiento [83]. Otro metaanálisis ulterior describió igualmente un peor pronóstico ante la aparición de ascitis en pacientes con CHC en estadio avanzado que no recibían tratamiento, independientemente del Child-Pugh [147].

A pesar del mejor perfil de seguridad de la DEB-TACE, el tratamiento de pacientes con ascitis también condiciona una disminución de la supervivencia [75]. Chan et al. observaron una asociación de la ascitis con la coagulación basal, las cifras de bilirrubina y las de AST. Si bien no se registraron las cifras de albúmina sérica ni los antecedentes de descompensación previa, en los casos de descompensación hepática irreversible se describía una asociación con las cifras basales de Child [155].

La relación entre las cifras de albúmina sérica, la presencia de ascitis y su impacto en la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática es bien conocida [157, 158]. Se ha observado también que la albúmina inhibe la proliferación del CHC [159]. Además, la hipoalbuminemia puede ser un marcador no sólo del deterioro de la función hepática, sino también un indicador de fragilidad en un paciente con una enfermedad tumoral. Más allá del ALBI [116], empleado sobre todo para evaluar la función hepática, se han descrito otros índices en los que la albúmina, es marcador de la reserva hepática y del estado nutricional. Por ejemplo, el índice pronóstico nutricional, en el que se combina la albúmina con el conteo linfocitario, determinando la situación inmuno-nutricional [137, 138], o también el ratio albúmina/fosfatasa alcalina, en el que la albúmina es marcador hepático y nutricional y la fosfatasa alcalina del daño hepático [134-136]. En lo que se refiere a la hemoglobina, la anemia ha sido recientemente relacionada con un aumento de

riesgo de descompensación hepática, así como de mortalidad [160] y junto con la AFP y la FA también con la supervivencia de los pacientes con CHC [153]. Al igual que la albúmina, se ha descrito que la hemoglobina puede ser un marcador de fragilidad del paciente con CHC [161], pero igualmente, la hipoxia generada por la anemia puede alterar el mecanismo inmunitario antitumoral favoreciendo la carcinogénesis [162]. También se ha descrito que la anemia intensifica el estado hiperdinámico en el paciente cirrótico con hipertensión portal lo que aumenta el riesgo de descompensación [160, 163].

Como conclusión, el desarrollo de ascitis tras la DEB-TACE tiene un impacto negativo en la supervivencia de estos pacientes. Su aparición se relaciona sobre todo con episodios previos de ascitis e hipoalbuminemia, lo que indica una cierta alteración de la reserva funcional hepática, y con la hemoglobina, que denota un riesgo de descompensación hepática. Aunque estos pacientes estén compensados y no exista contraindicación absoluta para la DEB-TACE, la aparición de ascitis como evento adverso, independientemente de su cuantía, debe alertarnos sobre la posibilidad de un deterioro de la función hepática con tratamientos sucesivos.

Los resultados obtenidos han sido publicados bajo el título *“The development of early ascites is associated with shorter overall survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting embolic chemoembolization”*. PMID: 32487071.



### 3 Validación del score “Six-and-twelve score” en práctica clínica real

El tercer estudio, analiza la aplicabilidad de un nuevo índice de indicación de quimioembolización, el *Six and Twelve score*.

Este índice se desarrolló originalmente en una cohorte asiática con pacientes con cirrosis predominantemente secundaria a VHB, con CHC candidatos ideales a TACE que no habían recibido tratamiento previamente. Su cálculo se realiza mediante la suma del número total de nódulos y el tamaño del nódulo principal en cm. Mediante este score se diferencian 3 grupos con distinta supervivencia: grupo 1: < 6 puntos, mediana de supervivencia de 49.1 meses; grupo 2: 7-12 puntos, mediana de supervivencia de 35 meses; grupo 3: > 12 puntos, mediana de supervivencia de 15 meses. Bourlière et al. validaron posteriormente el *Six and Twelve score* en su cohorte francesa [122].

Nuestro objetivo fue valorar la aplicabilidad de este nuevo índice, comparándolo con el BCLC y el Child-Pugh, en nuestro grupo de pacientes tratados con DEB-TACE en práctica clínica real, es decir, incluyendo pacientes que habían recibido otros tratamientos previos a la TACE, así como pacientes con antecedentes de descompensaciones que estuvieran compensados en el momento previo a la TACE.

**Tabla 29:** Características de las variables del *Six and Twelve* en el artículo original y las validaciones posteriores.

Variable	Wang		Bourlière	Pipa	Sanduzzi-Zamparelli
	Entrenamiento	Validación			
<b>n</b>	807	797	127	225	105 (94)*
<b>Causa cirrosis (%)</b>	VHB (85.5%)	VHB (84.8%)	VHC=OH (41%)	OH (48%)	VHC (67%)
<b>TACE</b>	cTACE	cTACE	cTACE	DEB-TACE	DEB-TACE
<b>CP (%)</b>					
• <b>A5</b>	77.2	77.3	81.8**	73	92.3**
• <b>A6</b>	18.5	17.6		19	
• <b>B7</b>	4.2	5.1	18.2	8	7.7

<b>BCLC (%)</b>					
• 0	-	-	-	5	-
• A	60.4	62	35.4	53	43.8
• B	39.6	38	64.6	42	56.2
<b>Six and Twelve (%)</b>					
• G1	29.5	27.1	46.4	54.6	63.8
• G2	46.9	50	51.9	44.8	36.2
• G3	23.6	22.9	1.7	0.6	0
<b>SG (m)</b> <b>(IC 95%)</b>	32.6 (28.6-37)	32.9 (30.1-36.7)	n.c	27 (14-38.5)	n.c
<b>SG Six and Twelve (m)</b>					
• G1	43.3	51.9	29	31	42.6
• G2	32.6	31.8	23	24	39
• G3	16.8	14.8	12	27	-
	<i>p &lt; 0.001</i>	<i>p &lt; 0.001</i>	<i>p = 0.01</i>	<i>p = 0.048</i>	<i>p = 0.037</i>

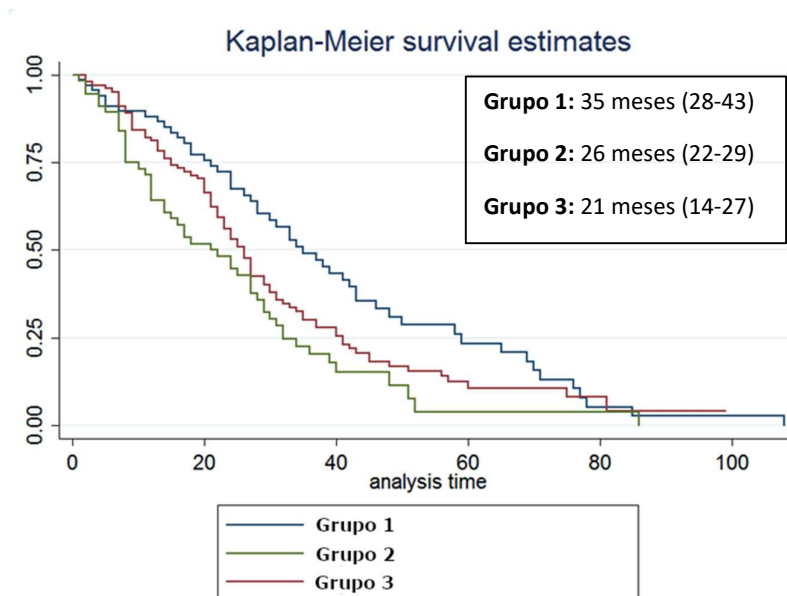
n: número de la muestra; NP: nódulo principal; n.c.: no consta; CP: Child-Pugh; G: grupo; SG: supervivencia global; m: meses. \*105 pacientes incluidos en el estudio; 94 con los datos necesarios para calcular el score. \*\* Child A sin especificar la puntuación.

En nuestra muestra el *Six and Twelve score* consiguió diferenciar tres grupos con distinta mediana de supervivencia: los pacientes del grupo 1 (hasta 6 puntos) 31 meses; los del grupo 2 (más de 6 puntos y hasta 12 puntos) 24 meses y el grupo 3 (más de 12 puntos), 27 meses. Igualmente, el Child-Pugh y el BLCLC permitieron distinguir grupos de pacientes supervivencias significativamente distintas (BCLC-0/A vs B: 30 meses vs 24 meses,  $p=0.03$ ; CP A-5 vs A6-B7: 29 meses vs 20 meses,  $p=0.005$ ).

Sin embargo, observamos que, considerando los puntos de corte establecidos por Wang et al. en el artículo original (6-12) sólo se incluía un paciente en el grupo 3, lo que supone una limitación a la hora de aplicar este score. Además, aunque discriminara grupos con distinta supervivencia, la capacidad predictiva del nuevo índice no era diferente de la de los ya existentes, véase el BCLC o el Child-Pugh.

Si bien el tamaño de nuestra muestra y la del grupo francés no son comparables a las del estudio asiático, nuestros resultados son bastante semejantes, presentando muy pocos pacientes con más de 12 puntos. Igualmente, nuestras medianas de supervivencia son menores que en la cohorte asiática. Esta menor supervivencia observada podría explicarse por el hecho de que la causa dominante de la enfermedad hepática en la cohorte asiática es la infección por VHB, que generalmente y gracias a los tratamientos antivirales, se asocia a menor grado de hipertensión portal, mientras que, tanto en los pacientes franceses como en los nuestros, la noxa principal fue el alcohol.

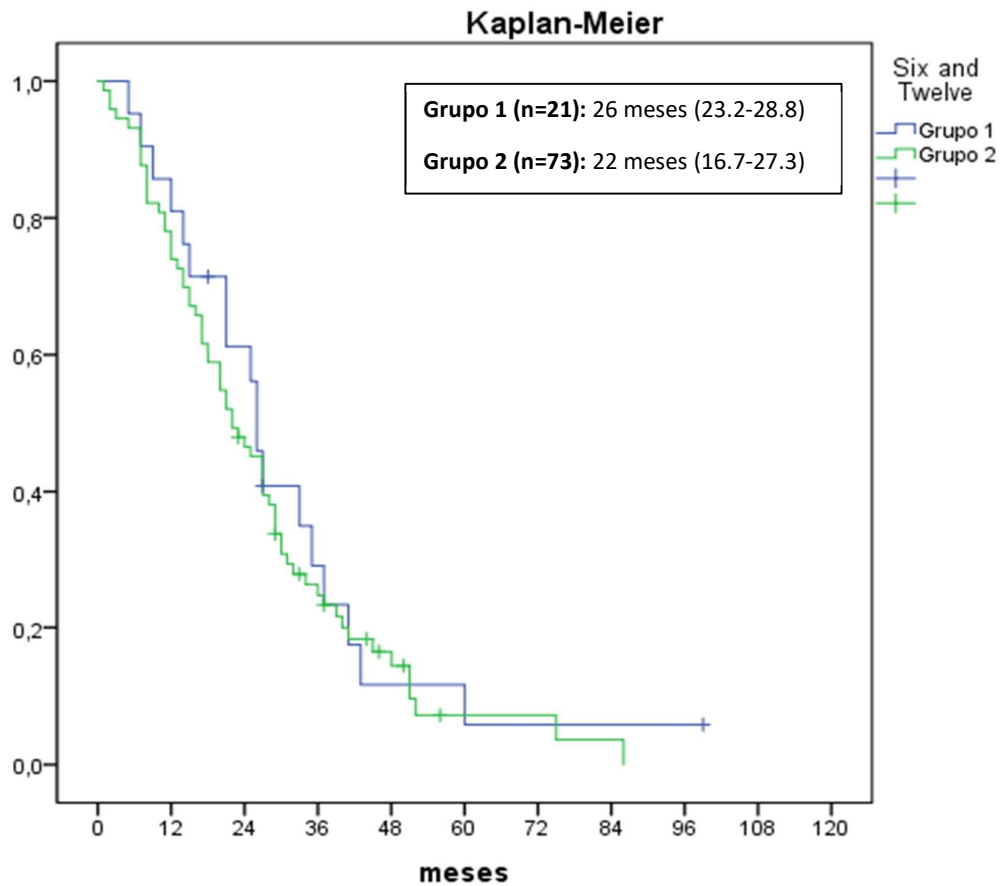
Al observar que la falta de aplicabilidad de este índice tanto en nuestra serie como en la del grupo francés se debía fundamentalmente a la carga tumoral intentamos determinar unos valores más apropiados para nuestros pacientes. A semejanza del artículo original, utilizamos los percentiles 30 y 75 de la variable obtenida tras sumar el tamaño del nódulo principal en cm y el número de nódulos. Los valores correspondientes en nuestra muestra como nuevos puntos de corte fueron 4.6 y 7.4. Se establecieron tres grupos (Grupo 1  $\leq 4.6$ ; Grupo 2: 4.6-7.4; Grupo 3:  $> 7.4$ ) y aunque no se observaron diferencias entre las medianas de supervivencia, sí se apreció una tendencia reflejada por la prueba de hipótesis Tarona-Ware ( $p=0.0019$ ).



**Figura 11:** Supervivencia global de nuestra cohorte dividida con los nuevos puntos de corte ( $P_{30}$  y  $P_{75}$ ).

En el 45º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado de 2020 el grupo del Hospital Clínic de Barcelona (Sanduzzi-Zamparelli M et al.) presentó en forma de póster el trabajo titulado “Aplicabilidad del score “Six and Twelve” en una cohorte prospectiva de pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización hepática”. Un aspecto interesante fue que evaluaron la capacidad discriminativa del Six and Twelve score dentro del subgrupo de paciente BCLC-B, observando que este índice tampoco resulta útil para subclasificar este grupo de pacientes.

Realizamos este análisis en nuestros pacientes obteniendo un resultado similar, como refleja la siguiente figura:



**Figura 12:** SG de pacientes BCLC-B estratificados en función del score Six and Twelve

En conclusión, el score Six and Twelve aunque permite diferenciar grupos con distinta supervivencia su capacidad discriminativa no es superior a la de otros scores más

## Discusión

universalmente aceptados con el BCLC o el Child. Además, estos puntos de corte, limitan la aplicabilidad en nuestro medio, pues existen pocos pacientes incluidos en el grupo 3 (> 12 puntos). Tampoco se ha observado que tenga un papel pronóstico en el grupo de pacientes en estadio intermedio.

Los resultados han sido publicados online (pendiente de publicación definitiva) bajo el título "*Low applicability of the "six-and-twelve score" in hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting beads transarterial chemoembolization*" PMID: 33733800.

## CONCLUSIONES

- El conjunto de pacientes que reciben tratamiento con quimioembolización transarterial hepática es muy heterogéneo, de ahí que la selección de los pacientes sea un paso fundamental a la hora de indicar el tratamiento.
- En pacientes tratados con DEB-TACE el *ART-score* no ha mostrado eficacia para la indicación de re-tratamiento con DEB-TACE.
- Las oscilaciones en el Child y en la AST, que son las variables que considera el *ART-score*, no tiene repercusión pronóstica en los pacientes que reciben tratamiento con DEB-TACE en nuestro medio.
- La aparición de ascitis tras la quimioembolización se asocia a un detrimento de la supervivencia de los pacientes.
- No se ha observado relación directa entre la aparición de la ascitis y la progresión tumoral.
- Los pacientes con mayor grado de hipertensión portal, episodios de ascitis previa y menores niveles de Hb sérica tienen mayor probabilidad de descompensarse en forma de ascitis después de la DEB-TACE.
- El índice *Six and Twelve*, aunque discrimina adecuadamente distintos grupos de supervivencia, tiene baja aplicabilidad para la selección de los pacientes en nuestro medio. Un punto de corte distinto podría ser más adecuado.
- A pesar de los innumerables algoritmos desarrollados en la actualidad, no existe ninguno eficaz de forma universal, por lo que la optimización de la selección de los pacientes se basa en una adecuada estadificación, ajustar las indicaciones de TACE a las guías clínicas y la decisión individualizada en los comités multidisciplinares.



## APORTACIONES

1. **María Pipa-Muñiz**, María Varela, Susana Sanmartino, Eduardo Rodríguez, Florentino Vega, Alicia Mesa, Miguel Alaguero, Paloma Álvarez-Martínez, Carlos Ordieres-Díaz, Luis H. Luyando, Manuel Rodríguez. Eficacia y seguridad de la tace con Dc-Beads en una cohorte de 116 pacientes. Póster en el congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en febrero de 2012.

2. S. Sanmartino, **M Pipa Muñiz**, A. Prieto, E. Rodríguez, A. Mesa Álvarez, M. Varela. Tratamiento locorregional del carcinoma hepatocelular inicial y muy inicial. Análisis de supervivencia. Comunicación oral electrónica en el congreso de la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) en mayo de 2014. **Premio Cum Laude**.

3. **María Pipa-Muñiz**, María Varela, Susana Sanmartino, Eduardo Rodríguez-Menéndez, Florentino Vega, Alicia Mesa, Carmen Álvarez-Navascués; Luisa González-Diéguez; Luis Hernández-Luyando, Manuel Rodríguez. Factores predictivos de supervivencia en una cohorte de 196 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) tratados mediante quimioembolización transarterial hepática con Drug Eluting Beads (DEB-TACE). Perspectiva de intención de tratamiento. Póster en el congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en febrero de 2015.

4. **María Pipa-Muñiz**, María Varela, Carmen A. Navascués, M. Luisa González-Diéguez, Valle Cadahía, Susana Sanmartino, Alicia Mesa, José Eduardo Rodríguez, Rafael Menéndez de Llano, Manuel Rodríguez. El desarrollo de ascitis condiciona la supervivencia de pacientes con carcinoma hepatocelular tratado con DEB-TACE. Comunicación oral en el congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en febrero de 2016.

5. S. Sanmartino, **M Pipa Muñiz**, A. Prieto, E. Rodríguez, A. Mesa Álvarez, M. Varela. Locoregional Treatment in Very-early and Early Hepatocellular Carcinoma. Survival analysis. Póster en el congreso de la *American Roentgen Ray Society* (ARRS) en abril de 2016.

6. P. González Filgueira, A. Mesa, **M. Pipa**, S. Sanmartino, F. Vega, V. Soto Verdugo, J. E. Rodríguez Menéndez, M. Varela. The development of ascites impairs significantly survival of patients postDEB-TACE. Póster en el *European Congress of Radiology* (ECR) en 2016. <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2016/C-0882>.



**7. Maria Pipa-Muñiz**, Susana Sanmartino, Alicia Mesa, José Eduardo Rodríguez-Menéndez, Bonel Argüelles, Rafael Menéndez de Llano, Carmen Álvarez-Navascués, Carmen García-Bernardo, Manuel Rodríguez, María Varela and Multidisciplinary team of HCC of HUCA. Oviedo. Spain. The onset of ascites impairs the survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with DEB-TACE. Póster en el congreso anual de la *International Liver Cancer Association (ILCA)* en septiembre de 2016.

**8. María Pipa Muñiz**; Lluís Castells; Sonia Pascual; Javier Castroagudín; Roberto Díaz Beveridge; María Senosiaín Labiano; Juan Ignacio Arenas; Manuel de la Mata García; Juan Turnes; María Varela. El ART-SCORE no es una herramienta eficaz para optimizar la selección de pacientes para retratamiento con DEB-TACE. Estudio multicéntrico español. Póster presentado en el congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en febrero de 2017.

**9. María Pipa-Muñiz**, Andrés Castaño-García, María Luisa González-Diéguez, Carmen Álvarez-Navascués, Valle Cadahía-Rodrigo, Susana Sanmartino, Alicia Mesa, Manuel Rodríguez, María Varela. Aplicabilidad del modelo “*Six and Twelve*” en una cohorte de pacientes tratados con DEB-TACE. Póster en el congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en febrero de 2020.

**10. María Pipa-Muñiz**, Andrés Castaño-García, María Luisa González-Diéguez, Carmen Álvarez-Navascués, Valle Cadahía-Rodrigo, Susana Sanmartino, Alicia Mesa, Manuel Rodríguez, María Varela. Applicability of “*Six and Twelve*” model in patients with hepatocellular carcinoma treated with DEB-TACE. *European Association for the Study of the Liver (EASL)-Liver Cancer Summit* en febrero de 2020.

**11. Pipa-Muñiz M**, Castells L, Pascual S, Fernández-Castroagudín J, Díez-Miranda I, Irurzun J, Díaz-Beveridge R, Senosiaín M, Arenas J, de la Mata M, Turnes J, Monge-Romero MI, Pérez-Enguix D, Bustamante-Schneider J, Otegui N, Molina-Pérez E, Rodríguez-Menéndez JE, Varela M. The ART-SCORE is not an effective tool for optimizing patient selection for DEB-TACE retreatment. A multicentre Spanish study. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;40(8):515-524. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.05.009. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28676199.

**12. Pipa-Muñiz M**, Sanmartino S, Mesa A, Álvarez-Navascués C, González-Diéguez ML, Cadahía V, Rodríguez JE, Vega F, Rodríguez M, Costilla-García SM, Varela M. The development of early ascites is associated with shorter overall survival in

patients with hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting embolic chemoembolization. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jun 1;20(1):166. doi: 10.1186/s12876-020-01307-x. PMID: 32487071; PMCID: PMC7268728.

**13. Pipa-Muñiz M,** Castaño-García A, Sanmartino S, Mesa A, Álvarez-Navascués C, González-Diéguez ML, Cadahía-Rodrigo V, Piscoya-Díaz ME, Costilla-García SM, Rodríguez M, Varela M. Low applicability of the "six-and-twelve score" in hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting beads transarterial chemoembolization. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021 Mar 18. doi: 10.17235/reed.2021.7696/2020. Epub ahead of print. PMID: 33733800.



## INFORME DEL FACTOR DE IMPACTO

- *“The ART-SCORE is not an effective tool for optimizing patient selection”* ha sido publicado en la revista Gastroenterología y Hepatología con factor de impacto 1.581.
- *“The development of early ascites is associated with shorter overall survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting embolic chemoembolization”* ha sido publicado en la revista BMC Gastroenterology con factor de impacto 2.35.
- *“Low applicability of the “Six-and-twelve score” in hepatocellular carcinoma treated with Drug-Eluting Beads Transarterial Chemoembolization”* ha sido aceptado para publicación en la Revista Española de Enfermedades Digestivas con factor de impacto 2.196.



## **BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021 Feb.
- [2] 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 (Baltimore, Md)*. 2018 Aug;68:723–750.
- [3] Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011 Jan;9:64–70.
- [4] Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007 Aug;5:938–45, 945.e1–4.
- [5] Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999 May;85:2132–7.
- [6] 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. *Journal of hepatology*. 2001 Sep;35:421–30.
- [7] Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015 Mar;61:1056–1065.
- [8] Darnell A, Rimola J, Belmonte E, Ripoll E, Garcia-Criado n, Caparroz C, et al.. Evaluation of LI-RADS 3 category by magnetic resonance in US-detected nodules < 2 cm in cirrhotic patients.; 2021.

## Bibliografia

- [9] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018 Jul;69:182–236.
- [10] Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al.. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH.. Spain; 2021.
- [11] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008 Jul;359:378–90.
- [12] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2009 Jan;10:25–34.
- [13] Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2020 May;382:1894–1905.
- [14] Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2018 Mar;391:1163–1173.
- [15] Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017 Jan;389:56–66.
- [16] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2018 Jul;379:54–63.
- [17] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019 Feb;20:282–296.

- [18] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2018 Jul;19:940–952.
- [19] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet (London, England)*. 2017 Jun;389:2492–2502.
- [20] Wong JSL, Kwok GGW, Tang V, Li BCW, Leung R, Chiu J, et al. Ipilimumab and nivolumab/pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma refractory to prior immune checkpoint inhibitors. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2021 Feb;9.
- [21] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985 Aug;56:918–28.
- [22] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *Journal of hepatology*. 1999 Jul;31:133–41.
- [23] A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998 Sep;28:751–5.
- [24] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*. 1999;19:329–38.
- [25] Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002 Mar;94:1760–9.
- [26] Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging



## Bibliografia

system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *Journal of gastroenterology*. 2003;38:207–15.

[27] Yau T, Tang VYF, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146:1691–700.e3.

[28] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017 Mar;67:93–99.

[29] Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut*. 2005 Mar;54:419–425.

[30] Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005 Apr;41:707–716.

[31] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2018 Mar;391:1301–1314.

[32] Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002 Mar;35:519–524.

[33] Facciorusso A, Bellanti F, Villani R, Salvatore V, Muscatiello N, Piscaglia F, et al. Transarterial chemoembolization vs bland embolization in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized trials. *United European gastroenterology journal*. 2017 Jun;5:511–518.

[34] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2007 Jan-Feb;30:6–25.

[35] Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 Mar:CD004787.

- [36] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: is there proof of survival benefit? *Journal of hepatology*. 2012 Apr;56:984–6.
- [37] Llovet JM, Real MI, Montañá X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002 May;359:1734–9.
- [38] Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002 May;35:1164–1171.
- [39] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003 Feb;37:429–42.
- [40] Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF, Ferrer DB, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer*. 1992 Aug;70:585–90.
- [41] Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011 May;53:1580–9.
- [42] Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *Journal of hepatology*. 2015 May;62:1187–1195.
- [43] Kudo M, Han KH, Ye SL, Zhou J, Huang YH, Lin SM, et al. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver cancer*. 2020 Jun;9:245–260.
- [44] Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, et al. Usefulness of cone-beam computed tomography during ultraselective transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinomas that cannot be demonstrated on angiography. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2009 Mar;32:255–64.

## Bibliografia

- [45] Higashihara H, Osuga K, Onishi H, Nakamoto A, Tsuboyama T, Maeda N, et al. Diagnostic accuracy of C-arm CT during selective transcatheter angiography for hepatocellular carcinoma: comparison with intravenous contrast-enhanced, biphasic, dynamic MDCT. *European radiology*. 2012 Apr;22:872–9.
- [46] Orth RC, Wallace MJ, Kuo MD. C-arm cone-beam CT: general principles and technical considerations for use in interventional radiology. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2008 Jun;19:814–20.
- [47] Tacher V, Radaelli A, Lin M, Geschwind JF. How I do it: Cone-beam CT during transarterial chemoembolization for liver cancer. *Radiology*. 2015 Feb;274:320–34.
- [48] Popovic P, Stabuc B, Jansa R, Garbajs M. Survival of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma treated with superselective transarterial chemoembolization using doxorubicin-loaded DC Bead under cone-beam computed tomography control. *Radiology and oncology*. 2016 Dec;50:418–426.
- [49] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of hepatology*. 2007 Mar;46:474–481.
- [50] Osuga K, Maeda N, Higashihara H, Hori S, Nakazawa T, Tanaka K, et al. Current status of embolic agents for liver tumor embolization. *International journal of clinical oncology*. 2012 Aug;17:306–315.
- [51] 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. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010 Feb;33:41–52.
- [52] Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*. 2014 Jul;111:255–264.
- [53] Song MJ, Chun HJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Park CH, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012 Dec;57:1244–1250.

- [54] Zhang ZS, Li HZ, Ma C, Xiao YD. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma: a comparison of efficacy and safety. *BMC cancer*. 2019 Nov;19:1162.
- [55] Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. *European radiology*. 2017 Apr;27:1431–1439.
- [56] Zhang L, Sun JH, Ji JS, Zhong BY, Zhou GH, Song JJ, et al. Imaging Changes and Clinical Complications After Drug-Eluting Beads Versus Conventional Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Multicenter Study. *AJR American journal of roentgenology*. 2020 Nov.
- [57] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 Jan;47:207–14.
- [58] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 Feb;92:205–16.
- [59] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009 Jan;45:228–47.
- [60] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2010 Feb;30:52–60.
- [61] Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2010 Jul;40:686–692.
- [62] Gregory J, Dioguardi Burgio M, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M. Evaluation of liver tumour response by imaging. *JHEP reports : innovation in hepatology*. 2020 Jun;2:100100.

## Bibliografia

- [63] Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, El-Rayes BF, Kauh JS, Chen Z, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013 Apr;24:965–973.
- [64] Kim BK, Kim SU, Kim KA, Chung YE, Kim MJ, Park MS, et al. Complete response at first chemoembolization is still the most robust predictor for favorable outcome in hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2015 Jun;62:1304–1310.
- [65] Han G, Berhane S, Toyoda H, Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, et al. Prediction of Survival Among Patients Receiving Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Response-Based Approach. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2020 Jul;72:198–212.
- [66] Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, Galassi M, Dazzi A, Leoni S, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand". *Journal of hepatology*. 2012 Dec;57:1258–67.
- [67] Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, Forlani L, Giampalma E, Piscaglia F, et al. Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial chemoembolization: an issue of nodule dimension? *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2013 Apr;24:509–517.
- [68] Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998 Jun;27:1578–83.
- [69] Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of hepatology*. 2012 Jun;56:1330–5.
- [70] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature reviews Disease primers*. 2021 Jan;7:6.

- [71] Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012 Oct;35:1119–1128.
- [72] Vericat JE, García-Marcos R, Briz E, Muñoz F, Ruiz-Ramos J, Rodrigo JJ, et al. Quimioembolización transarterial con partículas liberadoras de doxorubicina frente a quimioembolización transarterial convencional en carcinomas hepatocelulares irresecables: un estudio de eficacia, seguridad y gastos. *Radiología*. 2015 04;57.
- [73] Facciorusso A, Mariani L, Sposito C, Spreafico C, Bongini M, Morosi C, et al. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016 Mar;31:645–653.
- [74] Lee YK, Jung KS, Kim DY, Choi JY, Kim BK, Kim SU, et al. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Emphasis on the impact of tumor size. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2017 Feb;32:487–496.
- [75] Sánchez-Delgado J, Vergara M, Machlab S, Lira A, Gómez Zaragoza C, Criado E, et al. Analysis of survival and prognostic factors in treatment of hepatocellular carcinoma in Spanish patients with drug-eluting bead transarterial chemoembolization. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018 Dec;30:1453–1460.
- [76] Peisen F, Maurer M, Grosse U, Nikolaou K, Syha R, Ketelsen D, et al. Predictive performance of the mHAP-II score in a real-life western cohort with hepatocellular carcinoma following trans-arterial chemoembolisation with drug-eluting beads (DEB-TACE). *European radiology*. 2020 Jul;30:3782–3792.
- [77] Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014 Sep;11:525–35.
- [78] Lee SY, Ou HY, Yu CY, Huang TL, Tsang LLC, Cheng YF. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does size really matter? *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2020 May;26:230–235.
- [79] Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, Zhu AX, Goyal L, Ganguli S. Safety and efficacy of 70-150  $\mu\text{m}$  and 100-300  $\mu\text{m}$  drug-eluting bead transarterial

chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2015 Apr;26:516–22.

[80] Lee KH, Liapi E, Vossen JA, Buijs M, Ventura VP, Georgiades C, et al. Distribution of iron oxide-containing Embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: evaluation with MR imaging and implication for therapy. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2008 Oct;19:1490–6.

[81] Boulin M, Delhom E, Pierredon-Foulongne MA, Cercueil JP, Guiu B. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: An old method, now flavor of the day. *Diagnostic and interventional imaging*. 2015 Jun;96:607–15.

[82] Lencioni R, de Baere T, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, et al. Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012 Oct;35:980–985.

[83] Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer treatment reviews*. 2011 May;37:212–20.

[84] Iezzi R, Pompili M, La Torre MF, Campanale MC, Montagna M, Saviano A, et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015 Mar;47:242–248.

[85] Ahrar K, Newman RA, Pang J, Vijjeswarapu MK, Wallace MJ, Wright KC. 2004 Dr. Gary J. Becker Young Investigator Award: Relative thermosensitivity of cytotoxic drugs used in transcatheter arterial chemoembolization. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2004 Sep;15:901–905.

[86] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Feb;31:426–432.

- [87] Gu L, Liu H, Fan L, Lv Y, Cui Z, Luo Y, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014 Feb;140:199–210.
- [88] Vasnani R, Ginsburg M, Ahmed O, Doshi T, Hart J, Te H, et al. Radiofrequency and microwave ablation in combination with transarterial chemoembolization induce equivalent histopathologic coagulation necrosis in hepatocellular carcinoma patients bridged to liver transplantation. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2016 Jun;5:225–233.
- [89] Yang DJ, Luo KL, Liu H, Cai B, Tao GQ, Su XF, et al. Meta-analysis of transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Jan;8:2960–2970.
- [90] Zhu D, Yuan D, Wang Z, Chen S. Efficacy of drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) combined with radiofrequency ablation versus DEB-TACE alone in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *Medicine*. 2019 Jun;98:e15682.
- [91] Chen S, Yu W, Zhang K, Liu W, Chen C. Comparison of the efficacy and safety of conventional transarterial chemoembolization with and without drug-eluting beads embolization for the treatment of unresectable large hepatocellular carcinoma. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2021 Apr;51:482–489.
- [92] Kwon JH, Kim GM, Han K, Won JY, Kim MD, Lee DY, et al. Safety and Efficacy of Transarterial Radioembolization Combined with Chemoembolization for Bilobar Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Retrospective Study. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2018 Mar;41:459–465.
- [93] Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011 Sep;47:2117–27.



## Bibliografia

- [94] Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *Journal of hepatology*. 2016 May;64:1090–1098.
- [95] Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017 Aug;2:565–575.
- [96] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut*. 2020 Aug;69:1492–1501.
- [97] Adhoute X, Anty R, Bourlière M. Transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib: a real winning combination? *Annals of translational medicine*. 2020 Dec;8:1616.
- [98] Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2011;29:339–364.
- [99] Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RTP, Blanc JF, Yan L, et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014 Nov;60:1697–1707.
- [100] Hidaka H, Izumi N, Aramaki T, Ikeda M, Inaba Y, Imanaka K, et al. Subgroup analysis of efficacy and safety of orantinib in combination with TACE in Japanese HCC patients in a randomized phase III trial (ORIENTAL). *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2019 May;36:52.
- [101] Zhao J, Zeng L, Wu Q, Wang L, Lei J, Luo H, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization versus Stereotactic Body Radiotherapy Alone as the First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Chemotherapy*. 2019;64:248–258.

- [102] Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2015 Sep;1:756–765.
- [103] Kudo M, Matsui O, Izumi N, Kadoya M, Okusaka T, Miyayama S, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology*. 2014;87 Suppl 1:22–31.
- [104] Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014 Sep;11:525–535.
- [105] Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Seminars in liver disease*. 2012 Nov;32:348–359.
- [106] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology*. 2009 Jan;10:35–43.
- [107] Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, Sakurai T, Kitano M, Nishida N. Subclassification of BCLC B Stage Hepatocellular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria). *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2015 Oct;33:751–758.
- [108] Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, Blanc JF, Edeline J, Conroy G, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: a new stratification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: results from a French multicenter study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016 Apr;28:433–440.
- [109] Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, Bollon E, Pol B, Letreut YP, et al. NIACE score for hepatocellular carcinoma patients treated by surgery or transarterial chemoembolization. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017 Jun;29:706–715.
- [110] Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for

hepatocellular cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013 Oct;24:2565–2570.

[111] Pinato DJ, Arizumi T, Allara E, Jang JW, Smirne C, Kim YW, et al. Validation of the hepatoma arterial embolization prognostic score in European and Asian populations and proposed modification. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015 Jun;13:1204–8.e2.

[112] Wang ZX, Wang EX, Bai W, Xia DD, Mu W, Li J, et al. Validation and evaluation of clinical prediction systems for first and repeated transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: A Chinese multicenter retrospective study. *World journal of gastroenterology*. 2020 Feb;26:657–669.

[113] Park Y, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Addition of tumor multiplicity improves the prognostic performance of the hepatoma arterial-embolization prognostic score. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016 Jan;36:100–107.

[114] Cappelli A, Cucchetti A, Cabibbo G, Mosconi C, Maida M, Attardo S, et al. Refining prognosis after trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016 May;36:729–736.

[115] Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery. 1964;1:1–85.

[116] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015 Feb;33:550–558.

[117] Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2017 Feb;66:338–346.

[118] Ho SY, Hsu CY, Liu PH, Lee RC, Ko CC, Huang YH, et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade-Based Nomogram for Patients with Hepatocellular Carcinoma

Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Digestive diseases and sciences*. 2020 Jun.

[119] Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Bota S, Vogel W, Müller C, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2014 Dec;61:1287–1296.

[120] Op den Winkel M, Nagel D, Op den Winkel P, Trojan J, Paprottka PM, Steib CJ, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: development and external validation of the Munich-TACE score. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018 Jan;30:44–53.

[121] Wang Q, Xia D, Bai W, Wang E, Sun J, Huang M, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study. *Journal of hepatology*. 2019 May;70:893–903.

[122] Bourlière M, Pénaranda G, Adhoute X, Bronowicki JP. The "six-and-twelve score" for TACE treatment: Does it really help us? *Journal of hepatology*. 2019 Nov;71:1051–1052.

[123] Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013 Jun;57:2261–2273.

[124] Yin W, Ye Q, Wang F, Liang J, Xu B, Zhang X, et al. ART score and hepatocellular carcinoma: An appraisal of its applicability. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2016 Dec;40:705–714.

[125] Arizumi T, Ueshima K, Iwanishi M, Minami T, Chishina H, Kono M, et al. Evaluation of ART Scores for Repeated Transarterial Chemoembolization in Japanese Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*. 2015;89 Suppl 2:4–10.

[126] Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *Journal of hepatology*. 2014 Jan;60:118–126.

[127] Kim BK, Shim JH, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Risk prediction for patients with hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization: development of

a prediction model. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016 Jan;36:92–99.

[128] Adhoute X, Pénaranda G, Naude S, Raoul JL, Perrier H, Bayle O, et al. Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *Journal of hepatology*. 2015 Apr;62:855–862.

[129] Huang ZL, Luo J, Chen MS, Li JQ, Shi M. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2011 May;22:702–709.

[130] He CB, Lin XJ. Inflammation scores predict the survival of patients with hepatocellular carcinoma who were treated with transarterial chemoembolization and recombinant human type-5 adenovirus H101. *PloS one*. 2017;12:e0174769.

[131] Wang C, Wang M, Zhang X, Zhao S, Hu J, Han G, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictive factor for the survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Annals of translational medicine*. 2020 Apr;8:541.

[132] Liu C, Jia BS, Zou BW, Du H, Yan LN, Yang JY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and aspartate-to-alanine aminotransferase ratios predict hepatocellular carcinoma prognosis after transarterial embolization. *Medicine*. 2017 Nov;96:e8512.

[133] Shen Y, Wang H, Li W, Chen J. Prognostic significance of the CRP/Alb and neutrophil to lymphocyte ratios in hepatocellular carcinoma patients undergoing TACE and RFA. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019 Nov;33:e22999.

[134] Chen ZH, Zhang XP, Cai XR, Xie SD, Liu MM, Lin JX, et al. The Predictive Value of Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio for Overall Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Trans-Catheter Arterial Chemoembolization Therapy. *Journal of Cancer*. 2018;9:3467–3478.

[135] Chan AWH, Chan SL, Mo FKF, Wong GLH, Wong VWS, Cheung YS, et al. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio: a novel prognostic index for hepatocellular carcinoma. *Disease markers*. 2015;2015:564057.

- [136] Cai X, Chen Z, Chen J, Ma X, Bai M, Wang T, et al. Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio as an Independent Prognostic Factor for Overall Survival of Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients without Receiving Standard Anti-Cancer Therapies. *Journal of Cancer*. 2018;9:189–197.
- [137] Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *British journal of cancer*. 2012 Apr;106:1439–1445.
- [138] Li S, Guo JH, Lu J, Wang C, Wang H. Prognostic Value of Preoperative Prognostic Nutritional Index and Body Mass Index Combination in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma After Transarterial Chemoembolization. *Cancer management and research*. 2021;13:1637–1650.
- [139] Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015 Sep;35:2155–2166.
- [140] Peck-Radosavljevic M, Kudo M, Raoul JL, Lee HC, Decaens T, Heo J, et al. Outcomes of patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolization (TACE): Global OPTIMIS final analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl):4018–4018. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4018](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4018).
- [141] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2017 Jan;65:310–335.
- [142] Sanai FM, Sobki S, Bzeizi KI, Shaikh SA, Alswat K, Al-Hamoudi W, et al. Assessment of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in Middle Eastern patients. *Digestive diseases and sciences*. 2010 Dec;55:3568–3575.
- [143] Nishikawa H, Arimoto A, Wakasa T, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Effect of transcatheter arterial chemoembolization prior to surgical resection for hepatocellular carcinoma. *International journal of oncology*. 2013 Jan;42:151–160.

## Bibliografia

- [144] Siripongsakun S, Wei SH, Lin S, Chen J, Raman SS, Sayre J, et al. Evaluation of alpha-fetoprotein in detecting hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014 Jan;29:157–164.
- [145] Goldaracena N, Mehta N, Scalera I, Sposito C, Atenafu EG, Yao FY, et al. Multicenter validation of a score to predict prognosis after the development of HCC recurrence following liver transplantation. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2019 Jun;21:731–738.
- [146] Yang K, Sung PS, You YK, Kim DG, Oh JS, Chun HJ, et al. Pathologic complete response to chemoembolization improves survival outcomes after curative surgery for hepatocellular carcinoma: predictive factors of response. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2019 Dec;21:1718–1726.
- [147] Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015 Jan;61:184–190.
- [148] Terzi E, Terenzi L, Venerandi L, Croci L, Renzulli M, Mosconi C, et al. The ART score is not effective to select patients for transarterial chemoembolization retreatment in an Italian series. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2014;32:711–716.
- [149] Tseng CL, Lai WJ, Huang CJ, Huang YH, Su CW, Lee IC, et al. The Effectiveness of ART Score in Selecting Patients for Transarterial Chemoembolization Retreatment: A Cohort Study in Taiwan. *Medicine*. 2015 Nov;94:e1659.
- [150] Kloeckner R, Pitton MB, Dueber C, Schmidtman I, Galle PR, Koch S, et al. Validation of Clinical Scoring Systems ART and ABCR after Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2017 Jan;28:94–102.
- [151] de Franchis R, Faculty BVI. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2015 Sep;63:743–752.
- [152] Sun P, Chen S, Li Y. The association between pretreatment serum alkaline phosphatase and prognosis in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine*. 2020 Mar;99:e19438.

- [153] Chicco D, Oneto L. Computational intelligence identifies alkaline phosphatase (ALP), alpha-fetoprotein (AFP), and hemoglobin levels as most predictive survival factors for hepatocellular carcinoma. *Health informatics journal*. 2021;27:1460458220984205.
- [154] Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, Azad NS, Wahlin TA, Torbenson MS, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2009;15:526–532.
- [155] Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2002 Mar;94:1747–1752.
- [156] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010 Apr;51:1274–1283.
- [157] Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Seminars in liver disease*. 2008 Feb;28:43–58.
- [158] Caraceni P, Tufoni M, Zaccherini G, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, et al. On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. *Journal of hepatology*. 2021 Feb;74:340–349.
- [159] Nojiri S, Joh T. Albumin suppresses human hepatocellular carcinoma proliferation and the cell cycle. *International journal of molecular sciences*. 2014 Mar;15:5163–5174.
- [160] Paternostro R, Kapzan L, Mandorfer M, Schwarzer R, Benedikt S, Viveiros A, et al. Anemia and iron deficiency in compensated and decompensated cirrhosis: Prevalence and impact on clinical outcomes. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2020 Sep;35:1619–1627.
- [161] Finkelmeier F, Bettinger D, Köberle V, Schultheiß M, Zeuzem S, Kronenberger B, et al. Single measurement of hemoglobin predicts outcome of HCC patients. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2014 Jan;31:806.



## Bibliografia

[162] Mascanfroni ID, Takenaka MC, Yeste A, Patel B, Wu Y, Kenison JE, et al. Metabolic control of type 1 regulatory T cell differentiation by AHR and HIF1- $\alpha$ . *Nature medicine*. 2015 Jun;21:638–646.

[163] Cirera I, Elizalde JI, Piqué JM, Feu F, Casadevall M, Goldin E, et al. Anemia worsens hyperdynamic circulation of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Digestive diseases and sciences*. 1997 Aug;42:1697–1702.

## ANEXOS

*Tabla 30: Análisis univariado tiempo-dependiente.*

Modelo Univariado	HR	IC 95%	p
Ascitis			
Ascitis (No)	1 (Ref.)		
Ascitis (Sí)	2.58	[1.82 – 3.67]	< 0.001
Varices			0.019
Varices (No)	1 (Ref.)		
Varices (Sí)	1.72	[1.16 – 2.57]	0.007
Varices (Desconocido)	1.74	[0.83 – 3.63]	0.141
Ascitis previa			
No	1 (Ref.)		
Sí	1.58	[0.86 – 2.93]	0.143
BCLC_preTACE			< 0.001
(BCLC-0)	1 (Ref.)		
(BCLC-A)	1.81	[0.64 – 5.09]	0.261
(BCLC-B)	3.35	[1.22 – 9.23]	0.019
AFP_b (por 1000)	1.16	[1.03 – 1.30]	0.014
AFP_b_Categorizada			0.273
AFP_b_ (Tercil 1)	1 (Ref.)		
AFP_b_ (Tercil 2)	1.20	[0.78 – 1.85]	0.408
AFP_b_ (Tercil 3)	1.43	[0.93 – 2.20]	0.108
Brb_b	0.96	[0.69 – 1.33]	0.792
Albumina_b	1.01	[0.99 – 1.04]	0.201
FA_b	1.00	[1.00 – 1.00]	0.222
Colinesterasa_b (por 1000)	0.93	[0.84 – 1.02]	0.120
DEB-TACE			
DEB-TACE	1.03	[0.85 – 1.26]	0.716
Respuesta objetiva			< 0.001

Anexos

No	1 (Ref.)		
Sí	0.35	[0.21 – 1.58]	< 0.001
No determinada	9.78	[4.50 – 21.25]	< 0.001
Sorafenib			
No	1 (Ref.)		
Sí	0.52	[0.20 – 0.98]	0.043
Albi_b			
Albi_b_Grado 1	1 (Ref.)		0.159
Albi_b_Grado 2	1.39	[0.98 – 1.97]	0.068
Albi_b_Grado 3	0.70	[0.10 – 5.11]	0.728
AFP_t (per 1000)	1.01	[1.01 – 1.01]	< 0.001
AFP_t_Categorizado			
AFP_t (Tercil 1)	1 (Ref.)		< 0.001
AFP_t (Tercil 2)	1.17	[0.46 – 2.96]	0.736
AFP_t (Tercil 3)	3.42	[1.64 – 7.16]	0.001
Brb_t (por 100)	3.73	[1.36 – 10.21]	0.011
Brb_t_Categorizada			
Brb_t (Tercil 1)	1 (Ref.)		< 0.001
Brb_t (Tercil 2)	1.85	[0.82 – 4.20]	0.141
Brb_t (Tercil 3)	5.41	[3.27 – 8.98]	< 0.001
Albumin_t	0.45	[0.33 – 0.62]	< 0.001
FA_t (por 100)	1.44	[1.30 – 1.60]	< 0.001
FA_t_Categorizada			
FA_t (Tercil 1)	1 (Ref.)		<0.001
FA_t (Tercil 2)	1.60	[0.83 – 3.12]	0.161
FA_t (Tercil 3)	3.86	[2.16 – 6.93]	<0.001
Colinesterasa_t (por 1000)	0.50	[0.39 – 0.64]	< 0.001
Colinesterasa_t_Categorizado			
Colinesterasa_t (Tercil 1)	1 (Ref.)		< 0.001
Colinesterasa_t (Tercil 2)	0.17	[0.07 – 0.44]	< 0.001
Colinesterasa_t (Tercil 3)	0.09	[0.03 – 0.28]	< 0.001

ALBI_t_categorizado			< 0.001
Albi_t_(Grado 1)	1 (Ref.)		
Albi_t_(Grado 2)	4.60	[1.63 – 12.96]	< 0.001
Albi_t_(Grado 3)	31.58	[11.12 – 89.72]	< 0.001
Evento cirrótico			< 0.001
No	1 (Ref.)		
Sí	3.22	[2.07 – 5.02]	< 0.001
Otras complicaciones			0.118
No	1 (Ref.)		
Sí	1.36	[0.93 – 1.99]	0.111

AFP: alfafetoproteína; Brb: bilirrubina; FA: fosfatasa alcalina; b: basal; t: en el tiempo; Ref: referencia.

Comentario: en este análisis algunas variables han sido categorizadas en terciles debido a la enorme asimetría y variabilidad observadas para intentar apreciar algún otro efecto adicional significativo. De este modo, en la variable AFP\_t se observa que el riesgo es 3.42 veces más elevado en el tercer tercil que en el primero, considerado referencia; para la FA el resultado es similar, riesgo 3.86 veces más elevado en el tercer tercil que en el primero; sin embargo, en la colinesterasa, el efecto es protector, pues el riesgo se reduce al 83% en el segundo tercil y a 91% en el tercero con respecto al primero de referencia.

**Tabla 31:** Análisis multivariado tiempo-dependiente (modelos 1 y 2).

Modelo multivariado 1	HR	IC 95%	p
AFP_b (por 1000)	1.56	[1.22 – 2.00]	< 0.001
Colinesterasa_b (por 1000)	1.76	[1.30 – 2.40]	< 0.001
FA_t (por 100)	1.31	[1.07 – 1.60]	< 0.001
Colinesterasa_t (por 1000)	0.32	[0.21 – 0.48]	< 0.001

AFP: alfafetoproteína; FA: fosfatasa alcalina; b: basal; t: en el tiempo.

Comentario: este es el modelo final utilizando los criterios de inclusión de variables por pasos (Akaike, AIC). Se observa que el riesgo es 56 % y 76% más elevado por cada 1000 unidades de AFP y colinesterasa basales, mientras que para los eventos pos-TACE (tiempo-dependientes) existe un riesgo de 31% por cada 100 unidades de FA y se reduce al 68% por cada 1000 unidades de colinesterasa.

Modelo multivariado 2	HR	IC 95%	p
AFP_b (por 1000)	1.66	[1.31 – 2.10]	< 0.001
Brb_t_Categorizado			
Brb_t_ (Tercil 1)	1 (Ref.)	[0.37 – 5.96]	0.577
Brb_t_ (Tercil 2)	1.49	[1.80 – 11.09]	< 0.001
Brb_t_ (Tercil 3)	4.47		
FA_t (por 100)	1.68	[1.41 – 2.01]	< 0.001

AFP: alfafetoproteína; Brb: bilirrubina; FA: fosfatasa alcalina; b: basal; t: en el tiempo; Ref: referencia.

Comentario: en este nuevo modelo, excluyendo colinesterasa se observa que el riesgo es el 66% más elevado por cada 1000 unidades de aumento de FA y 68% por cada 100 unidades de FA\_t. También es significativo que el riesgo de mortalidad es caso 4.5 veces más elevado en el tercer tercil de la Brb\_t que el primero, considerado referencia.

**Tabla 32:** Valores de AUROC y C-index de los distintos scores.

	AUROC									C-index			AIC	LR	
	1 año			2 años			3 años			valor	IC 95%	p	valor	valor	p
	AUROC	IC 95%	p	AUROC	IC 95%	p	AUROC	IC 95%	p						
Six and twelve score	0.574	0.491-0.657	Ref*	0.566	0.497-0.634	Ref*	0.580	0.507-0.653	Ref*	0.603	0.559-0.647	0.000	1642.49	16.21	0.01
BCLC	0.525	0.441-0.608	0.505	0.556	0.487-0.624	0.980	0.563	0.490-0.635	0.926	0.587	0.541-0.633	0.000	1642.94	15.8	0.01
Child-Pugh	0.577	0.497-0.967	0.999	0.573	0.513-0.647	0.996	0.588	0.529-0.647	0.996	0.594	0.548-0.640	0.000	1645.43	18.27	0.02

AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristics; C-index: concordance-index; AIC: Akaike information criterion; LR: *Likelihood ratio* \*Ref: referencia.



## **PUBLICACIONES**





## ORIGINAL ARTICLE

# The ART-SCORE is not an effective tool for optimizing patient selection for DEB-TACE retreatment. A multicentre Spanish study



Maria Pipa-Muñiz<sup>a</sup>, Lluís Castells<sup>b</sup>, Sonia Pascual<sup>c</sup>, Javier Fernández-Castroagudín<sup>d</sup>, Iratxe Díez-Miranda<sup>e</sup>, Javier Irurzun<sup>f</sup>, Roberto Díaz-Beveridge<sup>g</sup>, María Senosiain<sup>h</sup>, Juan Arenas<sup>i</sup>, Manuel de la Mata<sup>j</sup>, Juan Turnes<sup>k</sup>, María Isabel Monge-Romero<sup>l</sup>, Daniel Pérez-Enguix<sup>m</sup>, Javier Bustamante-Schneider<sup>h</sup>, Nora Otegui<sup>i</sup>, Esther Molina-Pérez<sup>n</sup>, José Eduardo Rodríguez-Menéndez<sup>o</sup>, María Varela<sup>p,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, Spain

<sup>b</sup> Liver Unit, Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>c</sup> Liver Unit, Digestive Department, Ciberehd, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain

<sup>d</sup> Liver Transplantation Unit, Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

<sup>e</sup> Interventional Radiology Service, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> Interventional and Vascular Radiological Unit, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain

<sup>g</sup> Medical Oncology Department, Hospital Universitari i Policlínic La Fe, Valencia, Spain

<sup>h</sup> Digestive Department, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya, Spain

<sup>i</sup> Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, Spain

<sup>j</sup> Unit of Hepatology and Liver Transplantation, CIBERehd, IMIBIC, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

<sup>k</sup> Department of Gastroenterology, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Pontevedra, Spain

<sup>l</sup> Gastroenterology Department, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain

<sup>m</sup> Interventional Radiology, Medical Imaging Clinical Area, Hospital Universitari i Policlínic La Fe, Valencia, Spain

<sup>n</sup> Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

<sup>o</sup> Vascular Interventionist Radiology, Radiology Service, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, Spain

<sup>p</sup> Liver Unit, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, Spain

Received 2 March 2017; accepted 23 May 2017

Available online 1 July 2017

### KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;  
Transarterial liver chemoembolization;

### Abstract

**Introduction:** The appropriate selection of hepatocellular carcinoma (HCC) patients who are eligible for transarterial chemoembolization (TACE) remains a challenge. The ART score has recently been proposed as a method of identifying patients who are eligible or not for a second TACE procedure.

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [maria.varela.calvo@gmail.com](mailto:maria.varela.calvo@gmail.com), [maria.varelac@sespa.es](mailto:maria.varelac@sespa.es) (M. Varela).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.05.009>

0210-5705/© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Liver neoplasm;  
Retrospective study;  
Survival rate

**Objective:** To assess the validity of the Assessment for Retreatment with TACE (ART) score in a cohort of patients treated with drug-eluting bead TACE (DEB-TACE). Secondary objective: to identify clinical determinants associated with overall survival (OS).

**Method:** A retrospective, multicentre study conducted in Spain in patients with HCC having undergone two or more DEB-TACE procedures between January 2009 and December 2014. The clinical characteristics and OS from the day before the second DEB-TACE of patients with a high ART score ( $ART \geq 2.5$ ) and a low ART score ( $ART 0-1$ ) were compared. Risk factors for mortality were identified using Cox's proportional hazards model.

**Results:** Of the 102 patients included, 51 scored 0-1.5 and 51 scored  $\geq 2.5$ . Hepatitis C was more frequent in patients scoring  $\geq 2.5$ . Median OS from the day before the second DEB-TACE was 21 months (95% CI, 15-28) in the group scoring 0-1.5, and 17 months (95% CI, 10-25) in the group scoring  $\geq 2.5$  ( $P=0.3562$ ). Platelet count and tumour size, but not the ART score, were independent baseline predictors of OS.

**Conclusions:** The ART score is not suitable for guiding DEB-TACE retreatment according to Spanish clinical practice standards.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

## PALABRAS CLAVE

Carcinoma  
hepatocelular;  
Quimioembolización  
transarterial  
hepática;  
Neoplasia hepática;  
Estudio  
retrospectivo;  
Tasa de supervivencia

## El ART-SCORE no es una herramienta eficaz para optimizar la selección de pacientes para el tratamiento con DEB-TACE. Estudio multicéntrico español

### Resumen

**Introducción:** La selección de los candidatos ideales con carcinoma hepatocelular (CHC) que más se benefician de realizar quimioembolización transarterial (TACE) sigue siendo un reto. Recientemente se ha propuesto el índice ART para seleccionar a aquellos pacientes tributarios o no de realizar un segundo procedimiento de TACE.

**Objetivo:** Evaluar la validez del índice ART en una cohorte tratada con TACE con partículas cargadas (DEB-TACE). Objetivo secundario: identificar los factores clínicos asociados con la supervivencia global.

**Método:** Estudio retrospectivo multicéntrico español en pacientes con CHC tratados con  $\geq 2$  DEB-TACE entre enero del 2009 y diciembre del 2014. Se compararon las características clínicas y la supervivencia global desde el día previo a la segunda DEB-TACE entre los pacientes con ART alto ( $ART \geq 2,5$ ) y bajo ( $ART 0-1$ ). Los factores de riesgo de mortalidad se identificaron usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados:** De los 102 pacientes incluidos, 51 obtuvieron puntuación de 0-1,5 y 51  $\geq 2,5$ . La hepatitis C fue más frecuente en pacientes con puntuación  $\geq 2,5$ . La supervivencia global mediana desde el día previo a DEB-TACE-2 fue de 21 meses (IC del 95%, 15-28) y de 17 meses (IC del 95%, 10-25) en los pacientes con ART 0-1,5 y  $\geq 2,5$ , respectivamente ( $p=0,3562$ ). Los factores basales predictores independientes de supervivencia fueron el recuento de plaquetas y el tamaño del tumor, pero no el índice ART.

**Conclusiones:** El índice ART no es adecuado para guiar el retratamiento con DEB-TACE según los estándares de práctica clínica española.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

## Introduction

Despite the development of screening and surveillance programmes, more than 70% of cases of hepatocellular carcinoma (HCC) are not detected at initial stages.<sup>1</sup> Asymptomatic patients with compensated liver disease and multifocal HCC are commonly classified as intermediate (B) stage according to the widely used Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system,<sup>2</sup> and are therefore ineligible for potentially curative treatments. Current guidelines recommend transarterial chemoembolization (TACE) as first-line treatment in this setting.<sup>3,4</sup> However, BCLC-B patients

are a highly heterogeneous population with different tumour burden and liver function,<sup>5</sup> resulting in wide variation in the clinical benefit achieved from this treatment.<sup>5-7</sup> Consecutive TACE procedures may induce deterioration of liver function. TACE retreatment should therefore be carefully balanced against radiologic tumour response.<sup>3</sup> This is especially important since up to 90% of HCC develop in cirrhotic patients.<sup>8</sup> Selection of candidates for repeated TACE treatment becomes therefore of utmost importance.

With this aim in mind, Sieghart et al.<sup>9</sup> developed the Assessment for Retreatment with TACE (ART) score in 2013, based on results in a cohort of 102 Austrian HCC patients

with HCC (hereafter, Austrian study). This score classifies HCC patients into two groups with different prognosis and likelihood of benefiting from a second TACE within a 90-day period, based on radiologic tumour response and impairment of liver function following the first TACE. The ART score was further validated prior to a third and fourth TACE.<sup>10</sup> Despite the potential advantages of this tool, subsequent studies in Italian<sup>11</sup> and Japanese<sup>12</sup> cohorts have failed to demonstrate a prognostic impact, which suggests that factors associated with country-specific clinical practices and changes in tumour assessment and allocation procedures since 2013 are likely to affect the prognostic value of the ART-score.

Our study was designed to evaluate the prognostic value of the ART score according to current Spanish clinical practice standards, which includes allocating patients to treatment according to the BCLC staging system, homogeneous use of transarterial embolization with drug-eluting beads (DEB-TACE), and assessment of tumour response to locoregional therapy using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST),<sup>13,14</sup> as per current EASL-EORTC guidelines.<sup>3</sup> To further understand the basis of this score, we analyzed the differences between both ART-based prognostic groups according to patient demographic and disease characteristics. As secondary objective, patient and disease characteristics associated to a greater risk of mortality after a second DEB-TACE were also analyzed.

## Methods

### Design

Observational, retrospective, multicentre study conducted in 12 Referral Hospitals in Spain on consecutive patients diagnosed with HCC (biopsy or by current non-invasive diagnosis criteria) who had undergone at least two DEB-TACE between January 2009 and December 2014. The study was approved by the Institutional Review Board of the Clinical University Hospital of Santiago de Compostela, Spain. All patients signed an informed consent to participate in the study.

### Sample size calculation

The sample size for this study has been calculated taking into account that, as was done in the original study,<sup>9</sup> it is desired to obtain a minimum sample size necessary to detect an effect on the HR (Hazard Ratio). The variables that were predictive in the aforementioned study were the tumour radiological response (HR = 1.7), the AST increase greater than 25% (HR = 8.4), and the increase in the Child–Pugh score in 1 (HR = 2) or 2 points (HR = 4.4), which were independently associated with overall survival in Sieghart's article. Thus, if it is desired to detect a HR = 2 (sufficient to detect a change in the independent variable), with a confidence level of 95% with a power of 80% and estimating a proportion of 20% of censors, the minimum sample size which was obtained would be 102 patients.

### Eligibility

Patients were eligible if they were aged  $\geq 18$  years at the time of diagnosis, had been classified as BCLC-B stage (or as BCLC-0 or BCLC-A when not eligible for ablation, resection or liver transplantation or experienced recurrence or failure after ablation or resection), with preserved liver function (Child–Pugh A or B prior to first TACE), were asymptomatic (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status 0<sup>15</sup>), had undergone at least two DEB-TACE (hereafter DEB-TACE<sub>1</sub> and DEB-TACE<sub>2</sub>) within a period of 30–90 days and had a radiologic assessment of tumour response after DEB-TACE<sub>1</sub>. Patients were excluded if prior to DEB-TACE<sub>1</sub> procedure they presented comorbidities likely to reduce life expectancy <6 months after HCC diagnosis; had received prior conventional TACE, radioembolization (<sup>90</sup>Y), sorafenib or any other systemic treatment; had received any therapeutic intervention between DEB-TACE<sub>1</sub> and DEB-TACE<sub>2</sub>; had achieved complete tumour response after DEB-TACE<sub>1</sub> or presented any of the following: history of liver transplantation; BCLC stage C or D, poor liver function (Child–Pugh C), clinically evident ascites despite diuretic treatment, hepatic encephalopathy, bilirubin values  $\geq 3$  g/dl, symptoms associated with cancer, portal vein thrombosis (or its branches) or hepatofugal flow. Among eligible patients, only those having all parameters needed to calculate the ART score were analyzed.

### Data collection

Data were retrospectively obtained from assessments routinely performed in clinical practice. Data collected at the time of diagnosis and prior to DEB-TACE<sub>1</sub> (one day before) is displayed in [Tables 1 and 2](#), respectively. Patient evaluation was performed  $30 \pm 7$  days after DEB-TACE, and included radiologic response assessment according to mRECIST<sup>13,14</sup> using multidetector computed tomography (MDCT) or magnetic resonance imaging (MRI), laboratory tests and clinical assessment. Local data were obtained from clinical records and external monitoring was performed to review inconsistencies.

### Technique and strategy for DEB-TACE

In accordance with EASL-EORTC guidelines,<sup>3</sup> patients were allocated to DEB-TACE according to the BCLC staging system<sup>2</sup> after multidisciplinary committees reviewed the cases. Local anaesthesia was administered. No antibiotic prophylaxis was used. All patients underwent baseline angiography of the celiac trunk, superior mesenteric and hepatic arteries using a peripheral arterial approach. Supraselective catheterization of segmental and non-segmental HCC arteries was performed with a 2.7–2.8 Fr microcatheter (inner diameter of 0.025–0.027 inches) to achieve complete obstruction of the nourishing arteries and avoid damage to the liver. The day before the procedure, DEB (BioCompatibles Ltd., UK) with a diameter ranging between 500 and 700  $\mu\text{m}$  were loaded with 75 mg doxorubicin (Pharmacia-UpJohn, Barcelona, Spain) and mixed with 4 ml of excipient. Prior to the procedure, contrast media was added (final volume was 10 ml). The maximum dose of doxorubicin

**Table 1** Patient characteristics and HCC data at the time of diagnosis and Child–Pugh classification prior to DEB-TACE<sub>1</sub> (overall and according to ART score).

Variable	Overall population (N= 102)	ART score 0–1.5 (N= 51)	ART score $\geq$ 2.5 (N= 51)	P value
<i>Patient characteristics</i>				
Age, years, mean (SD) <sup>a</sup>	65.8 (10.8)	65.5 (10.8)	65.9 (10.9)	0.8601 <sup>f</sup>
Gender, men, n (%) <sup>b</sup>	83 (82.2)	45 (90.0)	38 (74.5)	0.0670
Liver cirrhosis, n (%) <sup>c</sup>	94 (93.1)	47 (92.2)	47 (94.0)	1.0000
Diabetes mellitus, n (%) <sup>d</sup>	27 (27.0)	13 (26.0)	14 (28.0)	1.0000
HIV co-infection, n (%)	2 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0.4950
<i>HCC data</i>				
Aetiology, n (%) <sup>*</sup>				
Hepatitis B <sup>b</sup>	10 (9.9)	6 (12.0)	4 (7.8)	0.5250
Hepatitis C <sup>b</sup>	39 (38.6)	12 (24.0)	27 (52.9)	<b>0.0046</b>
Alcohol	40 (39.2)	24 (47.1)	16 (31.4)	0.1553
Alcohol + hepatitis C <sup>e</sup>	13 (13.0)	6 (12.2)	7 (13.7)	1.0000
NASH <sup>e</sup>	2 (2.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0.2375
Unknown <sup>b</sup>	4 (4.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	0.6174
Other <sup>d</sup>	3 (3.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	1.0000
<i>Initial treatment for HCC, n (%)</i>				
Hepatic resection	2 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1.0000
Loco-regional treatment				
RFA	5 (4.9)	0 (0.0)	5 (9.8)	0.0564
PEI	3 (2.9)	1 (2.0)	2 (3.9)	1.0000
Other non-systemic treatments <sup>‡</sup>	1 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1.0000
<i>BCLC stage, n (%)</i>				
0	3 (2.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	
A	28 (27.4)	15 (29.4)	13 (25.5)	0.7434
B	71 (69.6)	34 (66.7)	37 (72.6)	
<i>Child–Pugh classification, n (%)</i>				
A	63 (61.8)	35 (68.6)	28 (54.9)	
B7	26 (25.5)	14 (27.5)	12 (23.5)	<b>0.02820</b>
B $\geq$ 8	13 (12.7)	2 (3.9)	11 (21.6)	

Percentages refer to the valid population. Missing values:

<sup>a</sup> n = 4 (2 for ART score 0–1.5 and 2 for  $\geq$ 2.5).

<sup>b</sup> n = 1 for ART score 0–1.5.

<sup>c</sup> n = 1 for ART score  $\geq$ 2.5.

<sup>d</sup> n = 2 (1 for ART score 0–1.5 and 1 for  $\geq$ 2.5).

<sup>e</sup> n = 2 for ART score  $\geq$ 2.5. BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; cTACE: conventional transarterial chemoembolization; HCC: hepatocellular carcinoma; HIV: human immunodeficiency virus; MELD: *Model for end-stage liver disease*; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; PEI: percutaneous alcoholization; RFA: radiofrequency ablation; SD: standard deviation

<sup>f</sup> T-test/ANOVA; Fisher test otherwise.

<sup>\*</sup> Patients may have more than one aetiology.

<sup>‡</sup> Radiotherapy or other loco-regional treatments.

administered in a single DEB-TACE session was 150 mg. Additional unloaded spheres were used to complete the embolization procedure if necessary.

## Outcome variables

According to Sieghart et al.,<sup>9</sup> deterioration of liver function was defined as an increase in Child–Pugh score (0, 1 and  $\geq$ 2 points increase being scored as 0, 1.5 and 3, respectively) and in aspartate aminotransferase (AST)  $>$ 25% (0 points for no increase; 4 points for increase). Radiologic tumour response was scored as 0 (lack of response,

defined as ‘‘stable disease’’ SD or ‘‘disease progression’’ DP) or 1 (response, defined as ‘‘partial response’’). Under this scoring system, two groups of patients are defined (0–1.5 points and  $\geq$ 2.5 points), the former with a better prognosis than the latter and therefore benefiting from further DEB-TACE sessions. Differences in variables analyzed at the time of diagnosis between both ART groups were assessed. Overall survival (OS) was defined as the time from the day prior to the second DEB-TACE session until death or last follow-up. OS was calculated for both ART groups. Independent risk factors for mortality among patients and disease characteristics (baseline and pre-DEB-TACE) were also investigated.

**Table 2** Patient and disease characteristics prior to DEB-TACE<sub>1</sub> and after DEB-TACE<sub>1</sub> and DEB-TACE<sub>2</sub> (overall population).

Variable	Prior to DEB-TACE <sub>1</sub>	30 ± 7 days after DEB-TACE <sub>1</sub>	DEB-TACE <sub>2</sub>
<i>Collection of data, n (%)</i>			
After the procedure	–	34 (38.2)	31 (35.2)
After 30 ± 7 days	–	55 (61.8)	57 (64.8)
<i>BCLC stage, n (%)<sup>a</sup></i>			
0	2 (2.0)	4 (4.0)	8 (8.9)
A	22 (22.0)	31 (31.0)	23 (25.6)
B	76 (76.0)	65 (65.0)	59 (65.5)
<i>Child–Pugh classification, n (%)<sup>b</sup></i>			
A	63 (61.8)	57 (55.9)	53 (76.8)
B7	26 (25.5)	29 (28.4)	10 (14.5)
B≥8	13 (12.7)	13 (12.7)	4 (5.8)
C	–	3 (3.0)	2 (2.9)
Hepatic encephalopathy (grades I-II), n (%) <sup>c</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
<i>Ascites, n (%)<sup>d</sup></i>			
No	99 (97.1)	97 (95.1)	83 (90.2)
Controlled with diuretics	3 (2.9)	5 (4.9)	5 (5.4)
Not controlled with diuretics	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.3)
<i>Radiologic response (mRECIST), n (%)<sup>e</sup></i>			
Progression	–	9 (8.8)	21 (21.4)
Stable disease	–	30 (29.4)	31 (31.6)
Partial response	–	63 (61.7)	34 (34.7)
Complete response	–	0 (0)	12 (12.2)
<i>Laboratory values, median (Q1;Q3)</i>			
AFP (μg/L) <sup>f</sup>	18.8 (5.0;93.1)	10.0 (5.1;69.9)	11.3 (5.0;46.5)
AST (UI/L) <sup>g</sup>	58.0 (40.0;98.0)	61.5 (44.0;100.0)	63.5 (43.0;101.0)
AP (UI/L) <sup>h</sup>	123.0 (90.0;157.5)	140.0 (111.0;198.0)	161.0 (117.0;221.0)
Platelets (× 10 <sup>9</sup> /L) <sup>i</sup>	106.0 (78.0;162.0)	122 (88.0;188.0)	117.0 (79.0;172.0)
Albumin (g/L) <sup>j</sup>	38.0 (35.0;41.3)	36.0 (34.0;39.0)	36.0 (32.0;39.0)
Bilirubin (μmol/L) <sup>k</sup>	15.4 (10.8;21.5)	16.7 (10.8;20.9)	17.1 (10.3;26.7)
INR <sup>l</sup>	1.2 (1.1;1.2)	1.2 (1.1;1.3)	1.2 (1.1;1.3)
Haemoglobin (μmol/L) <sup>m</sup>	14.0 (13.0–15.1)	13.4 (12.6–14.3)	13.2 (12.1–14.3)
Na (mmol/L) <sup>n</sup>	139.0 (137.0–141.0)	139.0 (137.0–140.0)	138.0 (136.5–140.0)

Percentages refer to the valid population. Missing values: Prior to DEB-TACE:

<sup>a</sup> n = 12. <sup>b</sup> n = 33. <sup>c</sup> n = 7. <sup>d</sup> n = 10. <sup>e</sup> n = 4. <sup>f</sup> n = 21. <sup>g</sup> n = 8. <sup>h</sup> n = 16. <sup>i</sup> n = 7. <sup>j</sup> n = 9. <sup>k</sup> n = 8. <sup>l</sup> n = 28. <sup>m</sup> n = 7. <sup>n</sup> n = 7.

After DEB-TACE<sub>1</sub>: <sup>a</sup> n = 2, <sup>f</sup> n = 14, <sup>h</sup> n = 10, <sup>i</sup> n = 1, <sup>l</sup> n = 18, <sup>m</sup> n = 2, <sup>n</sup> n = 4.

After DEB-TACE<sub>2</sub>: <sup>a</sup> n = 2, <sup>f</sup> n = 19, <sup>h</sup> n = 9, <sup>i</sup> n = 1, <sup>l</sup> n = 20, <sup>m</sup> n = 1, <sup>n</sup> n = 4.

AFP: α-fetoprotein; AP: alkaline phosphatase; AST: aspartate aminotransferase; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; DEB-TACE: Drug eluting beads transarterial chemoembolization; INR: international normalized ratio; SD: standard deviation.

## Statistical analysis

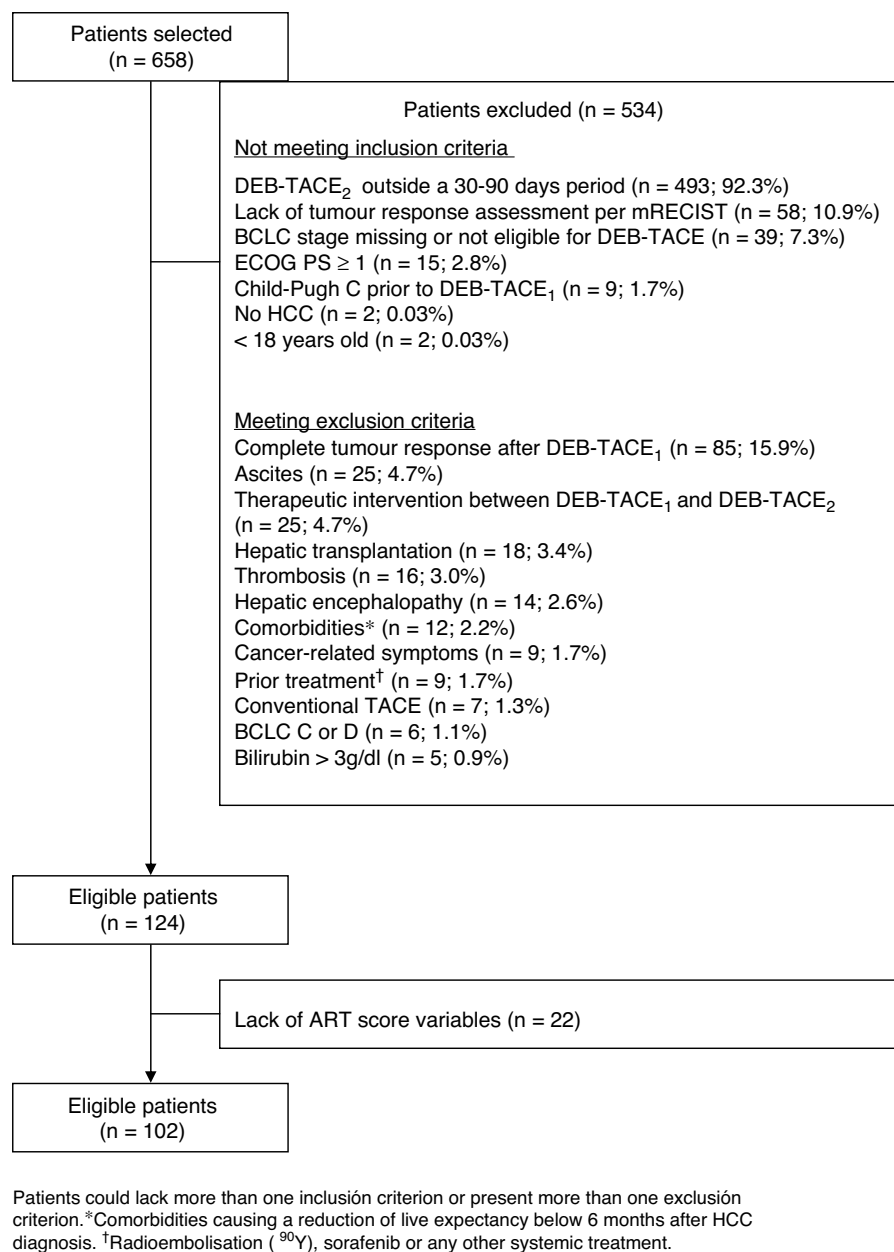
Continuous variables are expressed as mean (standard deviation [SD]) or as median with first and third quartiles (Q1; Q3) or interquartile range (IQR) when not normally distributed. Comparisons were made using the paired *t* test/ANOVA for parametric data or the *U*-Mann Whitney or Kruskal Wallis tests for non-parametric data. Categorical variables were expressed as *n* (%) and compared using Fisher's exact test. Median OS times and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated. Survival curves were estimated using Kaplan–Meier analysis and compared using log-rank tests. All *P*-values were two-sided, with a *P*-value <0.05 being considered statistically significant. The effects of patient and disease characteristics (baseline and prior to DEB-TACE1) and ART criteria on OS were analyzed with Cox's proportional

hazards models using a forward stepwise selection (entrance criterion *P* < 0.1 and exit criterion *P* < 0.05). Only data from patients where all variables were available were included in this analysis.

For these analyses, continuous variables were categorized, with laboratory values being grouped according to their quartiles. All statistical analyses were performed using SAS v. 9.4.

## Results

Of the 658 patients selected, 102 met all inclusion criteria and no exclusion criteria, and had all the variables required to calculate the ART-score (fig. 1). The main exclusion criterion among non-eligible patients (*n* = 534) was not having



**Figure 1** Flow chart of the study population.

had the DEB-TACE<sub>2</sub> within 30 and 90 days after DEB-TACE<sub>1</sub> (n = 493; 88.7%). Patients included (82.2% of whom were men) had a mean age of  $65.7 \pm 10.8$  years. Most patients (93.1%) presented with liver cirrhosis and two thirds (69.6%) had BCLC stage B. Hepatitis C (38.6%) and alcohol consumption (39.2%) were the most frequent aetiologies (Table 1). Fifty-one (50.0%) patients had an ART score  $\leq 1.5$  and 51 (50.0%) had an ART score  $\geq 2.5$ . Hepatitis C was more frequent in patients with an ART score  $\geq 2.5$  (52.9% vs. 24.0%;  $P = 0.0046$ ). No other differences were observed (Table 1).

Most patients (61.8%) were classified as Child-Pugh A before DEB-TACE<sub>1</sub>. Deterioration of liver function was greater in patients with an ART score  $\geq 2.5$  (Table 1). The median number of nodules was  $2.7 \pm 1.4$  (values missing: 5) and median diameter of the main nodule was

$44.4 \pm 24.5$  mm, with no differences between both ART groups ( $P = 0.4654$  and  $0.3132$ , respectively). The tumour was unilobar in 67.6% cases.

The reason for DEB-TACE<sub>1</sub> was BCLC-B stage in 72% of patients (n = 72; 5 values missing). Of the remaining 30 patients (BCLC-0 or A), 24 (24.0%) were not eligible for resection or ablation, and 4 (4.0%) had progressed after treatment. Patient and disease characteristics before DEB-TACE<sub>1</sub> are shown in Table 2. From the time of diagnosis, 5 patients had progressed from BCLC-A to BCLC-B. Patient outcomes after DEB-TACE<sub>1</sub> are shown in Table 2. Liver function of 6 (6%) Child-Pugh A patients worsened, and 3 patients progressed to Child-Pugh C. No cases of encephalopathy were observed. Two patients developed ascites, which was successfully managed with diuretics. Partial response was

**Table 3** Contribution of each ART criterion to the increase of the scoring ( $n = 102$ ).

Criterion/Scoring	N (%)
<i>Child–Pugh increase</i>	
No: 0 points	60 (58.8)
Yes:	42 (41.4)
1 point: 1.5 points	27 (26.7)
≥2 points: 3 points	15 (14.7)
<i>AST: &gt;25% increase</i>	
No: 0 points	67 (65.7)
Yes: 4 points	35 (34.3)
<i>Tumour radiologic response</i>	
No: 1 point	39 (38.2)
Yes: 0 points	63 (61.8)

AST: aspartate aminotransferase.

achieved in 63 (61.7%) patients, while 9 patients progressed. Laboratory values remained similar.

The reason for DEB-TACE<sub>2</sub> was radiologic tumour response considered to be "partial" or "stable disease" in 90 (88.2%) patients, and treatable progression of the disease in 12 (11.7%) patients. Mean time between both DEB-TACE was  $84.6 \pm 52.2$  days ( $N = 97$ ). The evolution of the parameters analyzed is shown in Table 2. After DEB-TACE<sub>2</sub> two cases of encephalopathy and 4 more of ascites not controlled with diuretics were reported. Complete response was achieved in 12 (12.2%) patients, while 21 (21.4%) patients progressed. Laboratory values remained similar.

Table 3 shows the percentage of patients meeting any ART criterion and the score. Increased Child–Pugh after DEB-TACE<sub>1</sub> was the criterion contributing to a higher score. An AST increase >25% was significantly higher among patients with hepatitis C (51.3% vs. 24.2% in those without;  $P = 0.00941$ ) but not in those with HCC caused by alcohol consumption (25% vs. 40.3%;  $P = 0.13712$ ).

Survival data was available for 99 patients. Median (Q1:Q3) follow-up after DEB-TACE<sub>2</sub> was 18 (9.0–29.0) months. During the observation period, 35 (71.4%) patients died in the group scoring 0–1.5 points and 42 (84.0%) in the group scoring ≥2.5 points ( $P = 0.1530$ ). Median OS (95% CI) was 21.0 (15.0–28.0) months in the former group and 17.0 (10.0–25.0) months in the latter ( $P = 0.3562$ ) (Fig. 2a). No significant differences were observed when survival was assessed from the day before DEB-TACE<sub>1</sub>: median OS (95% CI) was 25.0 (17.0–31.0) months in the former group and 20.0 (14.0–27.0) months in the latter ( $P = 0.2189$ ) (Fig. 2b). Multivariate analysis showed that of variables analyzed at baseline and prior to DEB-TACE<sub>1</sub> (Tables 1 and 2), tumour size ≥75 mm and platelet count below the 50<sup>th</sup> percentile (median of  $103.5$  [IQR 86]  $\times 10^9/L$ ) were independent predictors of poor OS (Table 4).

## Discussion

The ART score was designed to provide an answer to a key issue in the treatment of BCLC-B patients undergoing TACE: the selection of patients who may benefit from retreatment. Despite the potential benefits of such a prognostic tool, the

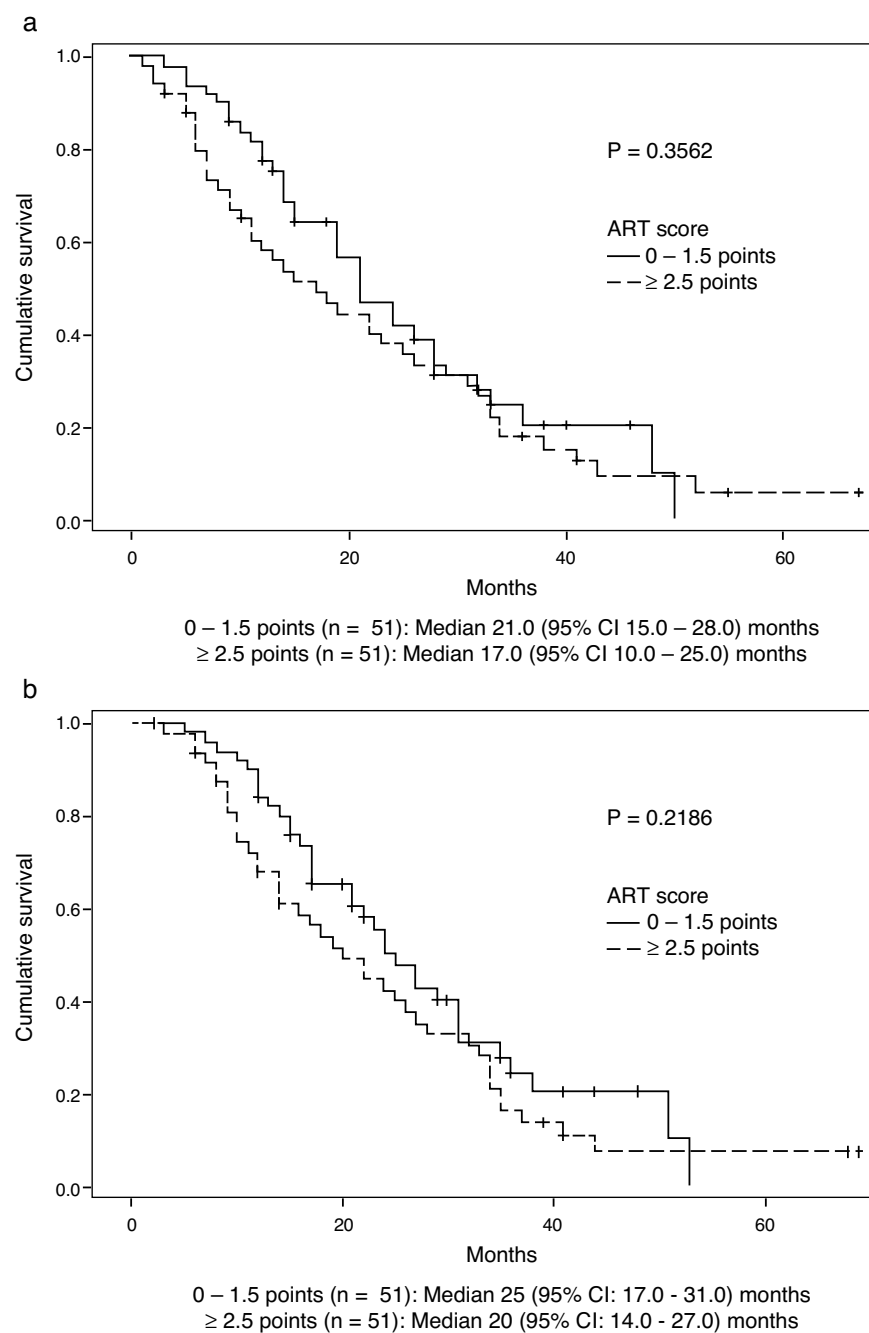
ART score has been shown to fail to differentiate patients with different prognoses in our setting. This is not surprising, since the ART score's lack of validity has also been highlighted in other studies conducted in Italy<sup>11</sup> and Japan.<sup>12</sup>

When comparing the OS rates in our study and in the Austrian study,<sup>9</sup> it is noteworthy that despite OS rates being similar in the group scoring 0–1.5 (median OS [95% CI] 21.0 [15.0–28.0] vs. 23.7 [16.2–32.2] months, respectively), the OS rate in the group scoring ≥2.5 was much higher in our cohort (median OS [95% CI] 17.0 [10.0–25.0] vs. 6.6 [4.5–8.8] months, respectively), thus reducing the difference in OS between the two prognostic groups. Similarly, the same was observed in the Japanese study,<sup>12</sup> where median OS [95% CI] was 22.4 [13.1–31.7] and 16.5 [0–44.3] months in the groups scoring 0–1.5 and ≥2.5, respectively. Unfortunately, this data is not available for the Italian study. As stressed by other authors,<sup>11,12</sup> this observation points to the existence of remarkable differences in patients considered eligible for TACE between the Austrian and subsequent studies, including ours, which may have led to the selection of patients for whom TACE would not be recommended according to current criteria.

Comparison of patient and disease characteristics between the group scoring ≥2.5 points in both studies is impossible, as these have not been reported in the Austrian study.<sup>9</sup> Globally, in comparison with the training cohort in the Austrian study, patients undergoing DEB-TACE in our centres were BCLC-A in a greater proportion (27.4% vs. 11%), showed smaller tumour size ( $44.4 \pm 24.5$  mm vs.  $55.8 \pm 29.0$  mm) and had received fewer prior therapies (10.8% vs. 27%), indicating less severity. On the other hand, viral hepatitis B or C was also more frequent (48.5% vs. 33.0%) while alcohol was less frequent (39.2% vs. 46.0%). No other differences were observed.

Besides the lack of difference in OS, the higher percentage of patients scoring ≥2.5 points in our cohort compared to the Austrian study (50% vs. 38%, respectively)<sup>9</sup> is also noteworthy, which may also be at least in part due to differences in the populations analyzed. For instance, the higher percentage of AST increase >25% (34.3% vs. 28.0%, respectively) may be related to the higher incidence of hepatitis C in our cohort, as previously commented upon. The percentage of patients with increased Child–Pugh scores was also higher (41.2% vs. 29.9%, respectively). In any event, neither of these two criteria emerged as independent mortality risk factors, which may indicate that these elevations in markers of liver injury may be transient but, in any case, were not associated with poorer OS according to the multivariate analysis. With regard to tumour response, partial response rate was lower in our series (36.6% vs. 52.3% respectively), which is likely due to differences in assessing tumour response: while the radiologic criteria of the European Association for the Study of the liver (EASL)<sup>3</sup> was used in the Austrian study,<sup>9</sup> mRECIST<sup>13,14</sup> was the only criteria used in our cohort. It is known that mRECIST may be more accurate in discerning the prognosis between patients with partial response and stable disease.<sup>16</sup> The lower rate of tumour response was not associated to poorer OS in our series.

Another important difference with the Austrian study is their lack of a lower limit of 30 days between TACE procedures, which does not reflect current clinical practice and



**Figure 2** Overall survival according to ART score (a) from the day before DEB-TACE<sub>2</sub>, and (b) from the day before DEB-TACE<sub>1</sub>.

**Table 4** Significant relative risk of mortality in multivariate analysis.

Variable	Hazard ratios (CI 95%)	P-value
Tumour size $\geq 75$ mm vs. $< 75$ mm	7.633 (1.969–29.585)	0.0033
<i>Platelet count</i>		
Percentile <sub>50–75</sub> vs. percentile <sub>&lt;25</sub>	0.337 (0.123–0.925)	0.0347
>Percentile <sub>75</sub> vs. percentile <sub>&lt;25</sub>	0.256 (0.100–0.654)	0.0044

Percentile<sub>50</sub>: median of 103.5 [IQR 86]  $\times 10^9$ /L.



points to some patients presenting with multifocal tumours or having undergone suboptimal TACE. A second TACE in such a short period may seriously impact OS. However, no information is given about the reasons for TACE<sub>2</sub> or the characteristics of patients needing a second TACE before 30 days after TACE<sub>1</sub>.

Our study has revealed that a platelet count below a median of  $103.5$  (IQR  $86$ )  $\times 10^9/L$  and a tumour size  $>75$  mm were independent predictors of poor survival among HCC patients undergoing two DEB-TACEs. These variables were distributed between both prognostic groups and resulted in similar OS when analyzed from the day before DEB-TACE<sub>1</sub>. Tumour size was not related to mortality in the Austrian<sup>9</sup> or the Italian<sup>11</sup> studies in multivariate analysis using similar entry criteria. Although the effect of a low platelet count on mortality was not analyzed in these studies, our findings are not surprising in patients presenting with liver cirrhosis and portal hypertension. Both tumour size and platelet count have been related to poor prognosis in patients with HCC.<sup>17,18</sup>

Results of our study should be interpreted with caution given the limitations derived from its retrospective nature. However, it provides data from a higher number of patients than other studies analysing the value of the ART score as a prognostic tool (51 patients in the Italian study and 44 in the Japanese study). Besides, it reflects current management standards such as the uniform use of DEB-TACE, which is associated with similar tumour response and 1- and 2-year survival compared to cTACE, but better tolerance.<sup>19</sup> Only 19.7% patients in the Austrian study received DEB-TACE, and it is unknown how this procedure modality was distributed in both prognostic groups. The heterogeneity of TACE types was in fact a strong limitation of the Austrian study.<sup>9</sup> Tumour response assessment was also homogeneous, following mRECIST criteria. It should be noted, however, that a central review was not performed, and treatment decisions were made according to protocols at each centre. Patient and disease characteristics of both prognostic groups are provided for the first time, allowing future comparisons, which may be relevant to understanding putative differences in OS.

In conclusion, the evidence provided by this study does not support the validity of the ART score as a prognostic tool suitable to guiding decision-making with respect to exposing patients to a second DEB-TACE, at least according to clinical practice standards in our setting. Tumour size  $>75$  mm seems to be associated with poorer OS; an adequate platelet count (above the median of  $103.5 \times 10^9/L$ ) also seems to be relevant. These results highlight the importance of multidisciplinary teams for decisions regarding eligibility for DEB-TACE, appropriateness of retreatment or migration to other therapies.<sup>20–27</sup>

## Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## Acknowledgements

The authors thank Beatriz Viejo, Ph.D. for medical writing assistance and David Calbet for statistical support. The study was sponsored by Bayer Healthcare Spain.

## References

1. Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, Belghiti J, Curley S, Fong Y, et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol*. 2010;28:3994–4005.
2. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835–53.
3. European Association for the Study of the Liver and European Organisation for Research Treatment of Cancer (EASL-EORTC). EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908–43.
4. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020–2.
5. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, 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;32:348–59.
6. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429–42.
7. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:212–20.
8. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340:745–50.
9. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013;57:2261–73.
10. Huckle F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma retreated with TACE. *J Hepatol*. 2014;60:118–26.
11. Terzi E, Terenzi L, Venerandi L, Croci L, Renzulli M, Mosconi C, et al. The ART score is not effective to select patients for transarterial chemoembolization retreatment in an Italian series. *Dig Dis*. 2014;32:711–6.
12. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K. ART score for repeated transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2014;59:2424–5.
13. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30:52–60.
14. Lencioni R. New data supporting modified RECIST (mRECIST) for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19:1312–4.
15. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients: an inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67:773–5.
16. Shim JH, Lee HC, Kim SO, Shin YM, Kim KM, Lim YS, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization A validation study of old and new models. *Radiology*. 2012;262:708–18.
17. O'Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, Ooi GC, Tso WK, Fan ST. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2013;90:325–31.
18. Pang Q, Qu K, Zhang JY, Song SD, Liu SS, Tai MH, et al. The prognostic value of platelet count in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1431.


19. Huang K, Zhou Q, Wang R, Cheng D, Ma Y. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:920–5.
20. Schwartz ME, Sung M, Mor E, Fisher A, Popescu I, Fiel I, et al. A multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg.* 1995;180:596–603.
21. Ward TJ, Madoff DC, Weintraub JL. Interventional radiology in the multidisciplinary management of liver lesions: pre- and postoperative roles. *Semin Liver Dis.* 2013;33:213–25.
22. Gish RG, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Raoul JL, Mazzaferro V. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6:173–85.
23. Barone C, Koeberle D, Metselaar H, Parisi G, Sansonno D, Spinzi G. Multidisciplinary approach for HCC patients: hepatology for the oncologists. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl. 2:ii15–23.
24. Guy J, Kelley RK, Roberts J, Kerlan R, Yao F, Terrault N. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:354–62.
25. Lau K, Salami A, Barden G, Khawja S, Castillo DL, Poppelaars V, et al. The effect of a regional hepatopancreaticobiliary surgical program on clinical volume, quality of cancer care, and outcomes in the Veterans Affairs system. *JAMA Surg.* 2014;149:1153–61.
26. Gomaa AI, Waked I. Recent advances in multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7:673–87.
27. Naugler WE, Alsina AE, Frenette CT, Rossaro L, Sellers MT. Building the multidisciplinary team for management of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:827–35.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# The development of early ascites is associated with shorter overall survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting embolic chemoembolization

María Pipa-Muñiz<sup>1</sup>, Susana Sanmartino<sup>2</sup>, Alicia Mesa<sup>2</sup>, Carmen Álvarez-Navascués<sup>3</sup>, María-Luisa González-Diéguez<sup>3</sup>, Valle Cadahía<sup>3</sup>, José-Eduardo Rodríguez<sup>2</sup>, Florentino Vega<sup>2</sup>, Manuel Rodríguez<sup>3,4</sup>, Serafin-Marcos Costilla-García<sup>2,4</sup> and María Varela<sup>3\*</sup> 

## Abstract

**Background:** A single-centre cohort study was performed to identify the independent factors associated with the overall survival (OS) of hepatocellular carcinoma (HCC) patients treated with transarterial chemoembolization with drug-eluting beads (DEB-TACE).

**Methods:** A total of 216 HCC patients who underwent DEB-TACE from October 2008 to October 2015 at a tertiary hospital were consecutively recruited. The analysis of prognostic factors associated with overall survival after DEB-TACE, stressing the role of post-TACE events, was performed.

**Results:** The objective response (OR) rate (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) criteria) to the first DEB-TACE (DEB-TACE-1) was 70.3%; the median OS from DEB-TACE-1 was 27 months (95% confidence interval (CI), 24–30). In the multivariate analysis, tumor size, AFP  $\leq$  100 ng/mL and serum alkaline phosphatase were independent factors for survival following DEB-TACE-1. The most important clinical event associated with poor survival was the development of early ascites after DEB-TACE-1 (median OS, 17 months), which was closely related to the history of ascites, albumin and hemoglobin but not to tumour load or to response to therapy.

**Conclusions:** Early ascites post-DEB-TACE is associated with the survival of patients despite adequate liver function and the use of a supra-selective technical approach. History of ascites, albumin and hemoglobin are major determinants of the development of early ascites post-DEB-TACE.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, DEB-TACE, Ascites, Response, Survival

\* Correspondence: [maria.varela.calvo@gmail.com](mailto:maria.varela.calvo@gmail.com); [maria.varelac@sespa.es](mailto:maria.varelac@sespa.es)

<sup>3</sup>Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

## Background

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer worldwide and is the fourth-leading cause of cancer-related mortality [1, 2]. According to the European and American guidelines [3, 4], transarterial chemoembolization (TACE) is the first-line treatment for asymptomatic patients with Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B stage disease (which includes multinodular HCC beyond the Milan criteria, without portal invasion or extrahepatic disease) and compensated liver function. TACE is performed not only in BCLC-B patients but also in early-stage patients if resection, ablation or liver transplantation is not feasible. Thus, TACE candidates represent a heterogeneous group of patients with variable tumour burden and liver function [5].

TACE is an image-guided transcatheter tumour therapy that has an ischaemic and cytotoxic effect on tumour tissue. The use of drug-eluting embolic chemoembolization (DEB-TACE) is safe and effective [6, 7]. However, an improvement in the overall survival (OS) of DEB-TACE compared to that of conventional TACE has not been confirmed [8, 9].

Considering the heterogeneity of TACE candidates, patient selection must be carefully carried out. Underlying chronic liver disease is exacerbated by this procedure, especially in patients with diminished liver reserve [10]. Several algorithms have been recently reported to predict HCC prognosis in an attempt to optimize chemoembolization treatments, but few data have been obtained from DEB-TACE procedures [11–13]. Moreover, there is also scarce information about the influence of post-DEB-TACE events on OS and hepatic decompensation.

A prior meta-analysis of untreated patients in randomized clinical trials for HCC reported that ascites is strongly linked to a worse outcome in intermediate/advanced BCLC stages [14].

Some authors have suggested that a time-dependent covariate analysis that includes all the rounds of DEB-TACE, clinically relevant events and subsequent therapies is needed to properly evaluate the factors that influence the survival of patients.

The aim of our study was to identify predictive factors for survival in HCC patients treated with DEB-TACE, taking into account the basal characteristics, the procedure, the response to treatment and the impact of events after the first DEB-TACE (DEB-TACE-1), in a time-dependent covariate analysis.

## Methods

### Patients

From October 2008 to October 2015, patients with HCC diagnosed according to the European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines who were selected

for DEB-TACE were referred to a tertiary academic university hospital and were prospectively registered.

The inclusion criteria were as follows: 1) HCC that was diagnosed in the early stage but was not eligible for resection, ablation or liver transplant; 2) HCC with an intermediate BCLC stage; 3) compensated cirrhosis with normal or mildly altered liver function, without ascites or encephalopathy at the time of DEB-TACE; 4) an asymptomatic status, with an ECOG performance status 0; and 5) approval for DEB-TACE after evaluation by the multidisciplinary tumour board. Portal thrombosis, impaired liver function, current decompensated cirrhosis, performance status > 0, extrahepatic disease and contraindication or impossibility for catheterization or chemoembolization were considered exclusion criteria. Patients included in clinical trials or awaiting liver transplantation for whom DEB-TACE was used as a bridge therapy were excluded.

Clinically significant portal hypertension (CSPH) was defined as the presence of prior cirrhosis decompensation, oesophageal or gastric varices or low platelet counts (lower than  $100 \times 10^9/L$ ) [15] and early ascites as the appearance of ascites after the first round of DEB-TACE.

Clinical, biochemical and radiological examinations were performed at baseline and prior to every DEB-TACE procedure. No general sedation was used, and no antibiotic prophylaxis was indicated, except in patients with prior endoscopic retrograde cholangiopancreatography. If the prothrombin rate was lower than 50% or if the platelet count was less than  $50 \times 10^9/L$ , fresh-frozen plasma was administered and/or platelet infusion was performed. Pain during the procedure was individually managed, and patients were discharged 24 h later, unless complications were observed.

### DEB-TACE procedure

Drug-eluting beads<sup>®</sup> were loaded with doxorubicin following the manufacturer's instructions the day before the procedure. Particles that were 300–500  $\mu\text{m}$  ( $\mu\text{m}$ ) were used until March 2013, when these particles were replaced by 100–300- $\mu\text{m}$  beads to further penetrate the tumour [16]. If embolization was not completely achieved unloaded microspheres were employed to complete the artery obstruction.

Selective angiography of the common hepatic artery was carried out as well as of the right and left hepatic arteries. A supraselective approach for tumour vessels was achieved by using a Progreat 2.7 (Terumo<sup>®</sup>) microcatheter with 0.21, 0.16 or 0.14 Terumo<sup>®</sup> microwires, and DC-Beads<sup>®</sup> were then injected. After angiographic control, the 4F catheter and the introducer were removed, and manual compression was applied.

Starting in February 2015, Cone-Beam-CT software (CBCT, Syngo DynaCT, Siemens®) with contrast injection was employed to help during vascular catheterization, especially if the nodule was not visible at basal angiography or was in intersegmental nodules, when lesions were proximal to the diaphragm and when extrahepatic vascularization was evaluated. Once the procedure was finished, CBCT without intraarterial contrast was used to evaluate embolization.

### Follow-up

All patients received a clinical, analytical and radiological follow-up 6 weeks after each DEB-TACE procedure. Response to treatment was evaluated by contrast-enhanced computed tomography (CT) according to the Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) criteria [17], and results were presented to the multidisciplinary tumour board. If partial response, stable disease or treatable progression were observed, a subsequent DEB-TACE was planned [18]. Patients with untreatable progression were evaluated for systemic therapy. Objective response (OR) was defined as the sum of complete response and partial response. The disease control rate (DCR) was defined as the OR as well as the stable disease rate.

### Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as the median and interquartile range, and categorical variables are expressed as the count and proportion. Continuous quantitative variables were categorized according to the median value for the analysis. Differences between subgroups were evaluated with a Chi-squared test, Fisher's exact test and U-Mann Whitney, depending on the type of variable. A conventional  $p$ -value of less than 0.05 was considered significant.

Patient survival probability was estimated using the Kaplan-Meier method. OS was calculated from DEB-TACE-1 to death or to the end of follow-up for two periods: **from baseline ( $t_0$ )**, taking into account clinical, demographic and radiological data prior to DEB-TACE-1, **and from 6 weeks after DEB-TACE-1 ( $t_1$ )**, also considering complications and the radiological response to treatment. Variables with univariate significance ( $p < 0.10$ ) and clinical relevance were included in the Cox proportional hazards model for the multivariable analysis with the forward selection method.

The factors associated with the development of early ascites were analysed, bearing in mind the baseline characteristics, the response to treatment and other complications. The time was censored at ascites development, death or the second DEB-TACE (DEB-TACE-2).

All calculations were performed with SPSS version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL).

An additional time-dependent covariate analysis was performed by using **R** ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) to identify factors associated with mortality. A backward method based on the Akaike information criteria was employed.

The protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario Central de Asturias (Approval No. 120/19). This prospective database has been retrospectively reviewed and because of the retrospective nature of the study consent retrieval was waived.

### Results

From October 2008 to October 2015, 242 consecutive patients with HCC who were diagnosed according to EASL guidelines were referred for DEB-TACE, but only 216 of these patients met the inclusion criteria. Table 1 summarizes the baseline characteristics. The predominant aetiology of liver disease was alcohol (45%), followed by hepatitis C virus infection (36%). Most of the patients were BCLC-B (58%) and Child-Pugh class A 5 (64%). Sixty-one percent had oesophageal varices, 32% were on a low-salt diet and / or diuretic and 73% presented CSPH.

The median number of DEB-TACE sessions was 2 (IQR, 1–3), and a total of 443 procedures were performed (Fig. 1).

The median follow-up was 26.5 months, and follow-up was censored at death, loss to follow-up or the last visit (April 1, 2019).

### Response to treatment

According to the mRECIST criteria at week 6 after DEB-TACE-1, complete response was achieved in 55 patients (26%), partial response in 97 patients (45%) and stable disease in 24 (11%). In contrast, 35 patients (16%) presented progressive disease after DEB-TACE-1. 35% of those migrated to BCLC-C stage. In 5 patients (2%), mRECIST was not available.

### Follow-up and post-DEB-TACE events

During the follow-up, DEB-TACE was discontinued in 71 patients after the first session. Figure 1 shows the different causes for the discontinuation of DEB-TACE after the first or subsequent rounds. Post-procedure events within the first 90 days after DEB-TACE-1 are described in Supplementary Table 1. A total of 73 of 216 patients experienced post-DEB-TACE-1 events (33.7%): 23 patients (31.5%) experienced radiological events, 41 patients (56.2%) experienced clinical events and 9 patients (12.3%) experienced both clinical and

**Table 1** Baseline characteristics of the patients ( $n = 216$ )

Age (yr), median (range), IQR	70 (38–84), 63–76
Gender (Male/Female), n (%)	180 (83)/36 (17)
Alcohol/HCV/other etiologies, n (%)	97 (45)/ 78 (36)/ 41 (19)
Prior radiological ascites (no / yes), n (%)	198 (92) / 18 (8)
Diuretic treatment (no/yes, not available), n (%)	133 (62)/67 (31)/16 (7)
Esophageal varices (yes/no/not available), n (%)	72 (33)/131 (61)/13 (6)
Child-Pugh (A5/A6/B/ not available), n (%)	139 (64)/39 (19)/18 (7.4)/20 (9.6)
BCLC-B (0/A/B), n (%)	10 (5)/77 (37)/129 (58)
Bilirubin (mg/dL), median (range), IQR	1 (0.2–5.4), 0.93–1.33
Albumin, (g/L), median (range), IQR	40 (27–49), 36–43
AFP (ng/mL), median (range), IQR	12.8 (0.3–13,000), 4.9–60.3
Cr (mg/dL), median (range), IQR	0.84 (0.43–3.96), 0.72–0.99
Sodium (mEq/L), median (range), IQR	141 (130–146), 138–142
AST (IU/L), median (range), IQR	50 (15–285), 32–84
ALT (IU/L), median (range), IQR	38 (7–278), 25–76.5
GGT (IU/L), median (range), IQR	120 (16–2011), 67–212
AP (IU/L), median (range), IQR	108 (36–370), 86.5–138.5
PT (%), median (range), IQR	84 (36–118), 75–94
Platelets ( $\times 10^9/L$ ), median (range), IQR	113 (22–460), 79–159
Hemoglobin (g/dL), median (range), IQR	13.6 (7.6–17.9), 12.4–14.9
Clinically Significant Portal Hypertension (yes/no), n	157 (73) / 59 (27)
Main nodule diameter (mm), median (range), IQR	35 (11–100), 23–48
Previous treatment (ablation/resection), n (%)	44 /8
ALBI 1/2/3/not available, n	81 /96/1/38
Beads size 300–500 $\mu\text{m}$ / 100–300 $\mu\text{m}$ , n	135/81
Use of Cone Beam CT (no/yes), n	187/29
Dose of doxorubicin (mg), median (range), IQR	90 (7.5–150), 70–140

Yr Year, IQR Interquartile range, HCV Hepatitis C virus, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, AFP Alpha-fetoprotein, Cr Serum creatinine, AST Aspartate aminotransferase, ALT Alanine aminotransferase, GGT Gamma-glutamyl-transpeptidase, AP Alkaline phosphatase, PT Prothrombin time

radiological events. Ascites was the most frequent adverse event and was present in 27 patients.

At the end of follow-up, 27 patients were alive; 70 patients had moved to sorafenib and 9 to second-line regorafenib.

### Overall survival

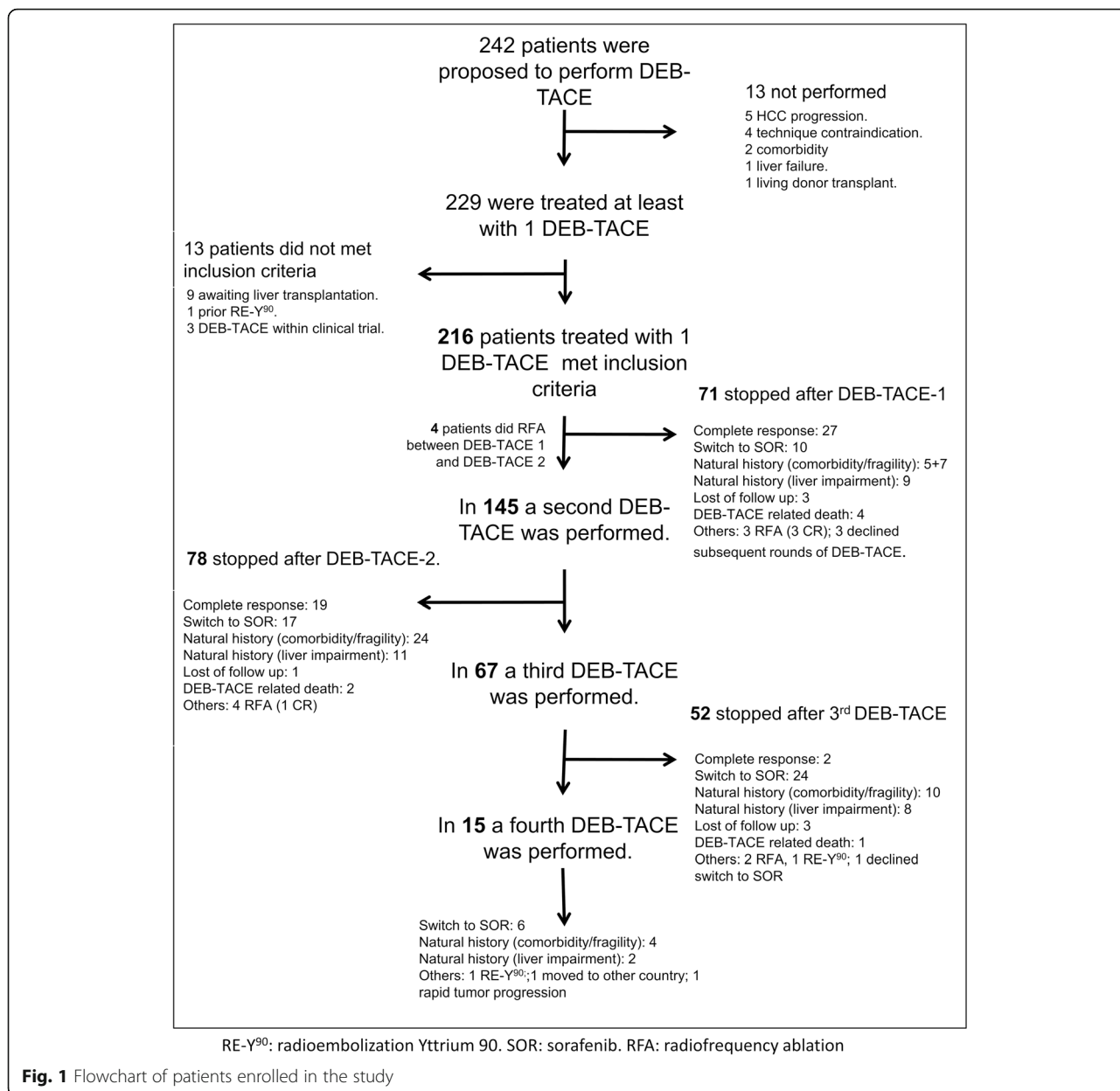
The median OS from DEB-TACE-1 was 27 months (95% confidence interval (CI), 24.193–29.807) (Fig. 2). The cumulative survival rates were 82, 58, 32 and 16% at 1, 2, 3 and 5 years, respectively.

. Univariate and multivariate analyses prior to DEB-TACE-1 ( $t_0$ ) and at 6 weeks after DEB-TACE-1 ( $t_1$ ) are shown in Tables 2 and 3. Supplementary Table 2 collects the variable values in  $t_1$ . The independent factors associated with OS at  $t_0$  were tumor size  $\leq 36.5$  mm (cut-off estimated by AUROC) 30 vs 22 months HR 0.72 (95% CI 0.53–0.98,  $p = 0.039$ ), basal AFP  $\leq 100$  ng/mL

(arbitrary value) 29 vs 18 months HR 0.67 (95% CI 0.47–0.96,  $p = 0.029$ ) and basal alkaline phosphatase  $< 108$  IU/L (median value) 32 vs 24 months HR 0.64 (95% CI 0.47–0.88,  $p = 0.005$ ). By contrast, the independent factors associated with OS at  $t_1$  were post-TACE albumin  $\leq 35$  g/L (arbitrary cut-off) 22 vs 30 months HR 1.5 (95% CI 1.1–2.2,  $p = 0.02$ ), post TACE AFP  $\leq 100$  ng/mL (arbitrary cut-off) 29 vs 12 months HR 0.65 (95% CI 0.45–0.93,  $p = 0.02$ ) and absence of development of ascites (28 vs 17 months, HR 0.43, 95% CI 0.27–0.68,  $p < 0.001$ ). There were four additional models, 2 of them including objective response, detailed in Table 3.

### Post-DEB-TACE events

The most important clinical event associated with shorter survival was the presence of ascites after DEB-TACE-1 (Fig. 3). Patients with ascites ( $n = 27$ ) had a median OS of 17 months (95% CI, 8.566–25.434;

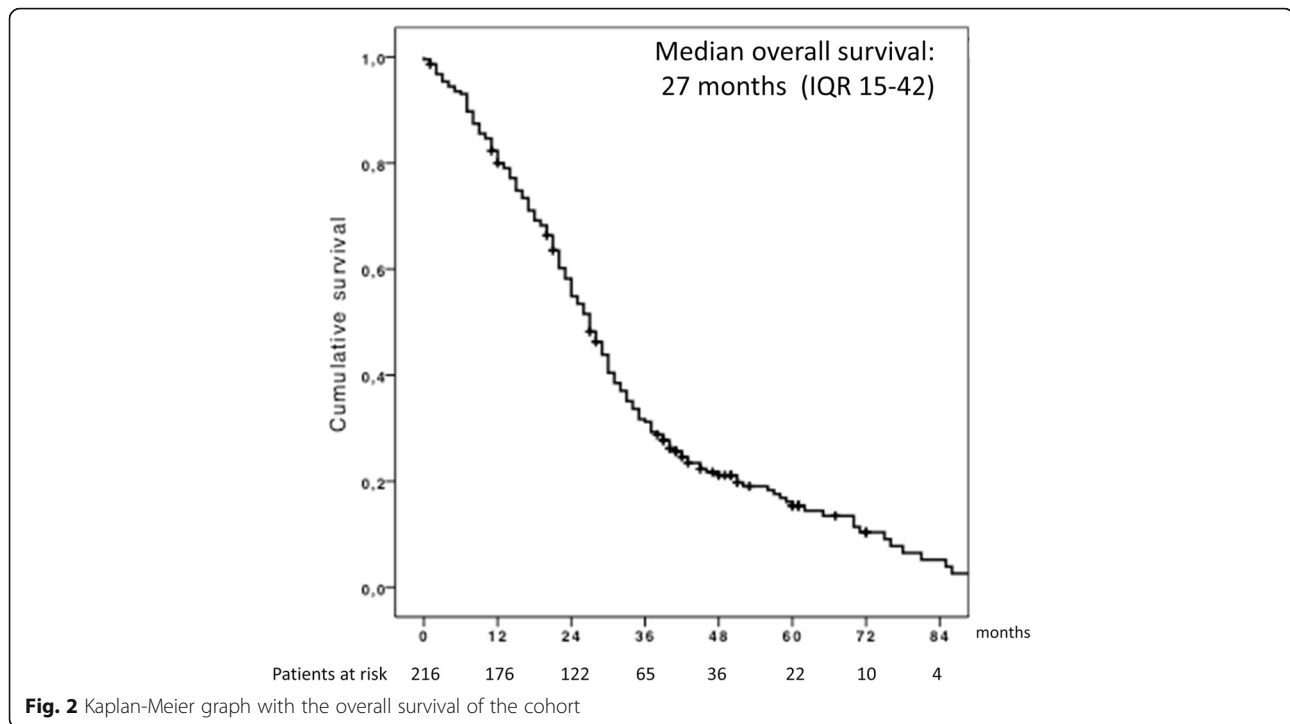


$p < 0.05$ ); in contrast, patients without ascites had a median OS of 28 months (95% CI, 25.519–30.481). Cumulative survival rates at 1, 2, 3 and 5 years are shown in Fig. 3.

Baseline characteristics associated with the development of ascites are shown in Supplementary Table 3. History of ascites decompensation, haemoglobin and albumin were independently related to the development of early ascites (Table 4). The development of ascites after DEB-TACE was independent of the radiological response (the OR rate was similar in patients who developed ascites, indicating that this was not related to

tumour progression,  $p = 0.13$ ). Lastly, 9 patients recovered from hepatic decompensation and received DEB-TACE-2. The median time between decompensation and TACE retreatment was 52 days (range 181, IQR 46.5–132).

In the time-dependent covariate analysis, the variables that were independently associated with survival were basal alpha-fetoprotein (HR, 1.66; 95% CI, 1.31–2.10;  $p < 0.001$ ), time-dependent bilirubin (HR, 4.47; 95% CI, 1.80–11.09;  $p < 0.001$ ) and time-dependent alkaline phosphatase (HR, 1.68; 95% CI, 1.41–2.01;  $p < 0.001$ ) (Supplementary Tables 4 and 5 and Supplementary figure 1).



## Discussion

Several publications have described the safety of DEB-TACE [6–9], but an in-depth analysis of the impact of adverse events on patient progression has not been examined. Our study determined that the development of early ascites was negatively related to the overall survival of compensated patients treated with DEB-TACE. This finding was related to low albumin, low haemoglobin and prior episodes of clinical ascites. The presence of significant portal hypertension and/or worse liver function might suggest that patients are predisposed to complications in chemoembolization procedures and to the consequent impairment in OS. Currently, the presence of CSPH precludes patients from undergoing surgical resection for HCC [19], but less attention has been paid to other loco-regional therapies. However, two studies have recently reported that CSPH is a major negative prognostic factor in patients treated with DEB-TACE [10, 20].

In our clinical practice, patients with previous decompensation that remain compensated for more than 6 months are not excluded for treatment with DEB-TACE. That is the case in 71 patients with alcohol related cirrhosis with a first episode of hepatic decompensation that are asymptomatic and compensated after alcohol withdrawal. It should be noted that the OS of this cohort was lower than that at other sites [21–29] (Supplementary Table 6), despite similar patient selection, supra-selective procedures and response to therapy. We speculate that

although alcohol aetiology is not an independent predictor of survival, alcohol consumption can impair liver function due to acute-on-chronic liver failure [30] or alcoholic hepatitis [31, 32]. The poor prognosis of alcohol-related HCC has been specifically observed in some French cohort studies [33, 34] and in patients treated with Y<sup>90</sup>-radioembolization in the SORAMIC study [35]. Indeed, these patients had more comorbidities than those affected by hepatitis C, and in some cases, refused to undergo additional sessions of DEB-TACE. In our series, 6 patients presented a second primary tumour after DEB-TACE (1 pyriform sinus, 1 bladder, 1 colorectal and 3 lung cancers), and 13% of patients died from other causes that were not related to tumour progression or cirrhosis decompensation. Finally, some post-DEB-TACE events were handled out of the tertiary hospital, and the suboptimal care of cirrhosis complications could have influenced the survival of our patients.

Alkaline phosphatase has resulted as independent factors for survival following DEB-TACE-1, together with tumor size and AFP. This enzyme is a variation marker for embryonic stem cell and could indicate the proliferation of tumor cells, playing an important role in cell cycle regulation, cell proliferation and tumor formation. High levels of AP have been related to poor prognosis of HCC in different populations [36, 37].

This study had several weaknesses. This was an observational cohort study that was performed over many



**Table 2** Predictors of overall survival from DEB-TACE-1 (period  $t_0$ ) with pre-DEB-TACE variables ( $n = 216$ ) based on multivariate Cox regression

$T_0$			Univariate analysis		Multivariate analysis			
Variable	Categories	$n = 216$	Overall survival (months)		$p$ -value	HR	HR 95% CI	$p$ -value
			median	median 95% CI				
Esophageal varices	No varices	72	30	22.7–37.2	0.025			
	Varices	131	25	21.2–28.8				
$\geq 3$ nodules	No	180	27	23.8–30.2	0.029			
	Yes	33	23	18.6–27.4				
<b>Tumor size<sup>b</sup> (mm)</b>	$\leq 36.5$	128	30	26.9–33.1	<b>0.025</b>	<b>0.72</b>	<b>0.53–0.98</b>	<b>0.039</b>
	$> 36.5$	84	22	17.5–26.5				
AFP pre-TACE <sup>a</sup> (ng/mL)	$\leq 12.8$	105	30	25.8–34.2	0.008			
	$> 12.8$	105	23	19.2–26.8				
<b>AFP pre-TACE (ng/mL)</b>	$\leq 100$	165	29	26.1–31.8	<b>0.009</b>	<b>0.67</b>	<b>0.47–0.96</b>	<b>0.029</b>
	$> 100$	44	18	13.4–22.6				
AFP pre-TACE (ng/mL)	$\leq 200$	181	29	26.5–31.5	$< 0.001$			
	$> 200$	28	15	11.1–18.9				
AFP pre-TACE (ng/mL)	$\leq 400$	192	28	25.2–30.8	0.002			
	$> 400$	17	13	8.2–17.8				
Bil pre-TACE <sup>a</sup> (mg/dL)	$\leq 1$	130	28	24.2–31.8	0.052			
	$> 1$	79	25	21.3–28.7				
Bil pre-TACE (mg/dL)	$\leq 2$	191	27	23.8–30.1	0.47			
	$> 2$	17	27	23.1–30.9				
Alb pre-TACE <sup>a</sup> (g/L)	$\leq 40$	110	24	20.3–27.3	0.112			
	$> 40$	98	28	24.34–31.6				
Alb pre-TACE (g/L)	$\leq 35$	39	23	18.6–27.4	0.021			
	$\geq 35$	169	29	25.9–32.04				
<b>AP preTACE<sup>a</sup> (IU/L)</b>	$\leq 108$	105	32	28.01–35.9	$< 0.001$	0.64	0.47–0.88	0.005
	$> 108$	105	24	20.8–27.2				
Hb pre-TACE <sup>a</sup> (g/dL)	$\leq 13.6$	108	24	19.02–28.9	0.155			
	$> 13.6$	105	28	25.6–30.3				
Platelets preTACE, $10^9 / L$	$\leq 100$	90	26	22.3–29.6	0.93			
	$> 100$	121	27	22.7–31.2				
Ascites preTACE	No	198	27	24.4–29.6	0.068			
	Yes	18	21	16.9–25.01				
CSPH	No	59	30	22.5–37.5	0.045			
	Yes	157	26	22.3–29.7				

CI Confidence interval, HR Hazard ratio, TACE Transarterial chemoembolization, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, CSPH Clinically significant portal hypertension, AFP Alpha-fetoprotein, Bil Bilirubin, Alb Albumin, AP Alkaline phosphatase, Hb Hemoglobin

<sup>a</sup>The median values were used as a cut-off for continuous variables. <sup>b</sup>Tumor size estimated by AUROC

Other variables evaluated: sex ( $p = 0.156$ ), etiology (0.197); diabetes ( $p = 0.929$ ); AST ( $p = 0.340$ ); ALT ( $p = 0.791$ ); GGT ( $p = 0.289$ ); Creatinine ( $p = 0.847$ ); Na ( $p = 0.944$ ); CBCT use ( $p = 0.495$ ); DEB size ( $p = 0.283$ )

years, during which changes in the state-of-the-art technology occurred. However, the multidisciplinary core team and the main interventional radiologists did not change over the course of the study. Furthermore, neither the change in the DEB particles size (March

2013) nor the introduction of CBCT (February 2015) have influenced the objective response rate or the global overall survival (data not shown).

The second weakness was that no clinical events were identified in the time-dependent covariate analysis.

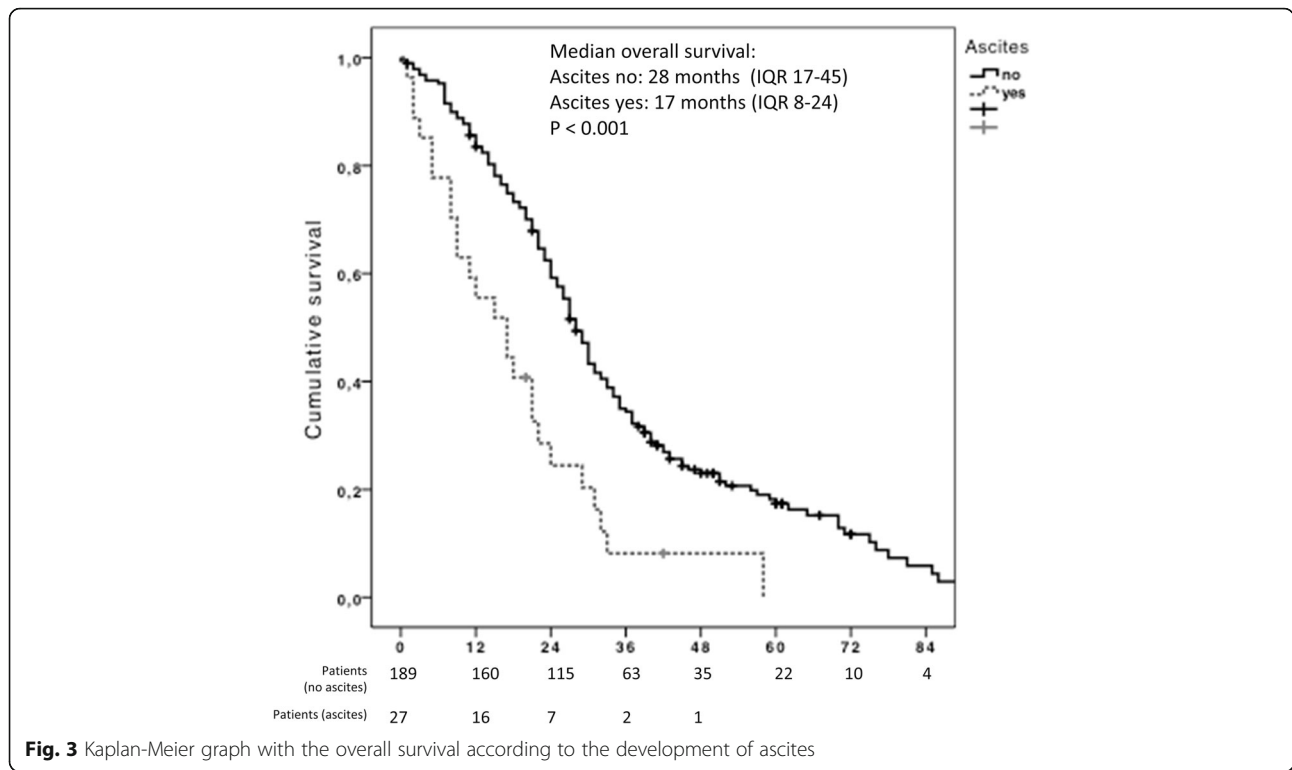
**Table 3** Predictors of overall survival in the t<sub>1</sub> period (from DEB-TACE-1 assessment) including pre and post-procedure variables (n = 216) based on multivariate Cox regression

T <sub>1</sub>			Univariate analysis		Multivariate analysis						
Variable	Categories	n = 216	overall survival, months		p-value	HR	HR, 95% CI	p-value			
			median	median, 95% CI							
Number nodules	≤ 3	165	27	23.2–30.8	0.07						
	> 3	51	24	18.4–26.9							
Main nodule size <sup>b</sup> , mm	≤ 36.5	110	30	26.5–33.5	<b>0.005</b>	0.59	0.45–0.84	0.003			
	> 36.5	103	22	18.9–25.03							
EV	No	72	30	22.8–37.2	<b>0.03</b>						
	Yes	144	26	22.8–29.2							
CSPH	No	61	30	24.9–35.1	<b>0.05</b>						
	Yes	153	25	21.4–28.6							
Gender	Female	37	31	21.5–40.5	0.14						
	Male	179	27	23.8–30.1							
Albumin preTACE <sup>3</sup> (g/L)	≤ 40	110	24	20.3–27.7	0.2	0.61	0.4–0.93	0.023			
	> 40	98	28	24.1–31.8							
AP preTACE <sup>3</sup> (IU/L)	≤ 108	105	32	28.01–35.9	<b>&lt; 0.001</b>	0.65	0.44–0.94	0.02			
	> 108	104	24	20.7–27.2							
									0.56	0.39–0.79	0.001
									0.54	0.38–0.76	0.001
AFP preTACE <sup>3</sup> (ng/mL)	≤ 12.8	105	30	25.7–34.2	<b>0.009</b>	0.66	0.46–0.94	0.002			
	> 12.8	104	23	19.3–26.7							
Ascites preTACE	No	198	28	25.3–30.6	0.06	0.39	0.19–0.76	0.006			
	Yes	18	20	16.1–23.9							
Doxorubicin dose <sup>3</sup> (mg)	≤ 90	95	29	25.4–32.5	<b>0.03</b>						
	> 90	94	24	20.5–27.6							
CBCT	No	187	27	23.7–30.3	0.25						
	Yes	29	24	19.4–28.6							
Particle size, μm	300–500	135	26	23.2–28.8	0.53						
	100–300	81	29	23.6–34.4							
Post-TACE-1 events	No	143	29	26.3–31.6	<b>0.005</b>						
	Yes	73	22	16.3–27.7							
Hb post-TACE-1 <sup>a</sup> (g/dL)	≤ 13.4	109	26	20.2–31.8	0.83						
	> 13.4	98	28	24.3–31.7							
Platelets post-TACE-1 <sup>a</sup> × 10 <sup>9</sup> /L	≤ 108.5	103	26	21.4–30.6	0.66						
	> 108.5	103	27	22.4–31.5							
Platelets post-TACE-1 × 10 <sup>9</sup> /L	≤ 100	87	26	21.3–30.7	0.75						
	> 100	119	27	22.7–31.2							
Albumin post-TACE-1 <sup>a</sup> (g/dL)	≤ 38	106	21	18.7–23.3	<b>&lt; 0.001</b>	2.5	1.6–3.9	<b>&lt; 0.001</b>			
	> 38	102	35	28.8–41.2							
Albumin pos-TACE 1 g/dL	≤ 35	54	22	18.5–25.5	<b>0.001</b>	1.5	1.1–2.2	0.02			
	> 35	154	30	26.9–33.1							
Δ Albumin g/dL	< 0	138	25	21.7–28.3	0.07						
	0	22	37	27.5–46.5							
	> 0	40	29	24.8–33.1							
AFP post-TACE 1 <sup>a</sup> ng/mL	≤ 8.4	105	30	25.4–34.5	<b>0.025</b>						
	> 8.4	104	24	20.5–27.5							
AFP post-TACE 1 ng/mL	≤ 100	183	29	26.4–31.6	<b>&lt; 0.001</b>	0.65	0.45–0.93	0.02			
	> 100	26	12	8.3–15.7							
AFP post-TACE 1 ng/mL	≤ 200	192	29	26.5–31.5	<b>0.005</b>						
	> 200	171	14	9.9–18.03							

**Table 3** Predictors of overall survival in the T<sub>1</sub> period (from DEB-TACE-1 assessment) including pre and post-procedure variables (n = 216) based on multivariate Cox regression (Continued)

T <sub>1</sub>			Univariate analysis		Multivariate analysis			
AFP post-TACE 1 ng/mL	≤ 400	159	29	26.5–31.5	<b>&lt; 0.001</b>			
	> 400	13	12	7.3–16.7				
Δ AFP ng/mL	< 0	139	28	24.7–31.3	0.23			
	0	6	14	5.6–22.4				
Bilirubin post-TACE 1 <sup>a</sup> mg/dL	≤ 1	140	30	25.4–34.5	<b>0.01</b>			
	> 1	71	24	20.6–27.4				
Bilirubin pos. TACE 1 mg/dL	≤ 2	194	28	25.3–30.7	<b>0.03</b>			
	> 2	17	15	5.6–24.4				
Δ Bilirubin mg/dL	< 0	74	27	21.4–32.6	0.003			
	0	62	34	26.1–41.9				
	> 0	67	23	20.1–25.9				
AST post-TACE 1 <sup>a</sup> IU/L	≤ 47	104	27	22.5–31.5	0.67			
	> 47	100	29	24.7–33.2				
ALT post-TACE 1 <sup>a</sup> IU/L	≤ 35	104	26	22.7–29.2	0.5			
	> 35	103	29	25.8–32.2				
GGT post-TACE 1 <sup>a</sup> IU/L	≤ 133	105	29	21.7–36.3	0.23			
	> 133	100	27	24.1–29.8				
<b>AP post-TACE 1<sup>a</sup> IU/L</b>	≤ 128	102	33	28.3–37.6	<b>&lt; 0.001</b>			
	> 128	102	20	11.6–28.3				
Δ AP post-TACE 1 IU/L	< 0	57	30	23.7–36.3	0.66			
	0	2						
	> 0	139	27	23.8–30.2				
Creatinine post-TACE 1 <sup>a</sup> mg/dL	≤ 0.79	104	28	24.2–31.8	0.68			
	> 0.79	101	27	21.4–32.5				
Sodium post-TACE 1 <sup>a</sup> mEq/L	≤ 140	105	26	22.5–29.5	0.28			
	> 140	102	29	24.6–33.4				
PT post-TACE 1 <sup>a</sup> %	≤ 82	106	27	22.9–31.1	0.21			
	> 82	102	28	22.8–33.1				
<b>Ascites post-TACE 1</b>	No	189	28	25.5–30.5	<b>&lt; 0.001</b>	0.41	0.25–0.7	0.001
	Yes	27	17	8.6–25.4		0.38	0.24–0.63	< 0.001
						0.43	0.27–0.68	< 0.001
						0.37	0.23–0.58	< 0.001
Progressive disease to TACE-1 (mRECIST)	No	176	28	25.5–30.5	<b>0.03</b>			
	Yes	35	23	20.8–25.2				
RECIST	CR	55	28	20.8–35.1	<b>&lt; 0.001</b>			
	PR	97	29	26.1–31.8				
	SD	24	26	18.04–33.9				
	PD	35	23	20.1–25.2				
	Not available	5	2	0–4.2				
<b>Objective response</b>	No	64	23	20.2–25.8	<b>0.01</b>	0.67	0.46–0.98	0.04
	Yes	152	29	26.3–31.7		0.68	0.47–0.99	0.048

The model 4 uses only three variables, all of them post-TACE, with significant thresholds in two variables (albumin 35 g/L, AFP 100 ng/mL) and appearance of ascites  
*CI* Confidence interval, *HR* Hazard ratio, *TACE* Transarterial chemoembolization, *BCLC* Barcelona Clinic Liver Cancer, *CSPH* Clinically significant portal hypertension., *AFP* Alpha-fetoprotein, *Bil* Bilirubin, *Alb* Albumin, *AP* Alkaline phosphatase, *Hb* Hemoglobin, *CBCT* Cone-beam computed tomography, *EV* Esophageal varices. <sup>a</sup> The median values were used as a cut-off for continuous variables. <sup>b</sup> Tumor size estimated by AUROC. Δ Bil, Δ AP, Δ AFP, and Δ alb are calculated by the subtraction of pre-TACE from post-TACE variables  
**In the T1 period** multivariate analysis includes basal (preTACE-1) variables statistically significant and those considered clinically relevant, together with significant variables of T1 period. Five models have been developed  
**Model 1:** basal albumin < 40 g/L (median value), basal AP < 108 IU/L (median value), ascites preTACE, albumin postTACE < 38 g/L (median value) and ascites postTACE  
**Model 2:** tumor size < 36.5 mm (cut-off estimated by AUROC), basal AFP < 12.8 ng/mL (median value), basal AP < 108 IU/L (median value) and objective response  
**Model 3:** tumor size ≤ 36.5 mm (estimated by AUROC), basal AFP < 12.8 ng/mL (median value), basal AP < 108 IU/L (median value), objective response and ascites postTACE  
**Model 4:** albumine postTACE < 35 g/L (arbitrary), AFP < 100 ng/mL postTACE (arbitrary) and ascites postTACE  
**Model 5:** basal AP < 108 IU/L (median), AFP < 100 ng/mL postTACE (arbitrary) and ascites postTACE



In contrast, the main advantage of this study was the prospective collection of a large number of patients who were treated with a homogeneous protocol and the collection of adverse effects after DEB-TACE, including asymptomatic radiological abnormalities.

**Conclusions**

In conclusion, adverse events reduce OS following DEB-TACE, especially when ascites is present. Although compensated chronic liver disease is a requirement for

loco-regional therapy, the appearance of early ascites seems to be related to the history of prior ascites, lower haemoglobin levels and lower albumin. These factors could be relevant for properly selecting the best candidates for DEB-TACE when different therapeutic options are available.

**Supplementary information**

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01307-x>.

**Table 4** Predictors of development of early ascites based on multivariate Cox regression, censoring the time of follow-up at death, early ascites, or second DEB-TACE

	p-value	Exp(B)	Exp(B) 95% CI	
			Lower	Higher
CSPH (yes/no)	0.35	0.34	0.05	2.99
Esophageal varices (yes/no)	0.43	0.61	0.1	2.10
BCLC 0/ A (yes/no)	0.20	1.80	0.730	4.46
Bilirubin	0.15	1.53	0.85	2.74
Hemoglobin	0.01	0.66	0.49	0.89
Child A5 (yes / no)	0.001	0.22	0.09	0.53
Albumin	0.03	0.31	0.11	0.88
Ascites prior to DEB-TACE	< 0.001	0.12	0.04	0.32

**Model 1:** Child A 5 plus Hemoglobin; **Model 2:** Hemoglobin plus prior ascites plus albumin  
 CSPH Clinically significant portal hypertension

**Additional file 1 Supplementary Figure 1.** probability of death in an average individual.

**Additional file 2 Supplementary Table 1.** Post-DEB-TACE events.

**Additional file 3 Supplementary Table 2.** Variable values in the post-TACE time (t1).

**Additional file 4 Supplementary Table 3.** Baseline characteristics associated with the development of early ascites.

**Additional file 5 Supplementary Table 4.** Time dependent-covariate analysis. Univariate model.

**Additional file 6 Supplementary Table 5.** Time-dependent multivariate analysis.

**Additional file 7 Supplementary Table 6.** Cohort studies on TACE/ DEB-TACE focused on alcohol etiology and survival.

**Abbreviations**

AFP: Alpha-fetoprotein; AP: Alkaline phosphatase; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CBCT: Cone-beam computed tomography; CI: Confidence interval; CT: Computed tomography; CR: Complete response; CSPH: Clinically significant portal hypertension; CDR: Disease control rate; DEB-TACE: Drug-eluting embolic chemoembolization; EASL: European Association for the

Study of the Liver; HCC: Hepatocellular carcinoma; HR: Hazard ratio; IQR: Interquartile range; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; OR: Objective response; OS: Overall survival

#### Acknowledgements

Susana Díaz-Coto and Pablo Martínez-Cambor (statistical support).

#### Authors' contributions

Concept and design of the study: MV and MP; data collection: MP, SS, AM, CAN, MLGD, VC, JER, FV; statistical analysis: MP, MR, MV; analysing the results and writing of article: MP, SS, AM, JER, SMCG, MR, MV. All authors approved the last version of the manuscript.

#### Funding

None.

#### Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### Ethics approval and consent to participate

The protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario Central de Asturias (Approval No. 120/19). No specific individual consent was obtained regarding the publication of data due to the retrospective nature of the publication.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

Pipa-Muñiz M, Sanmartino S, Mesa A, Cadahía V, Rodríguez JE, Vega F, and Costilla-García SM: none. Álvarez Navascués C: speaking fees and advisory roles for Gilead, Abbvie, and Intercept. González-Dieguez ML: speaker fees from Gilead, Abbvie and Novartis and consultancy fees from Gilead. Manuel Rodríguez M: speaking fees and advisory fees from Gilead, Abbvie, Intercept, and MSD. Varela M: speaker fees from Bayer and Gilead; consultancy fees from Roche, Bristol-Myers-Squibb, SIRTEX, Bayer, IPSEN, and BTG-Boston.

#### Author details

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Cabueñes, Gijón, Spain. <sup>2</sup>Radiology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain. <sup>3</sup>Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain. <sup>4</sup>Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain.

Received: 10 December 2019 Accepted: 18 May 2020

Published online: 01 June 2020

#### References

- 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.
- Fact Sheets by Population-Globocan-IARC [Internet]. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182–236.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68:723–50.
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301–14.
- Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007;46:474–81.
- Poon RT, Tso WK, Pang RW, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(9):1100–8.
- Lammer J, Malagari K, Vogl T, 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;33:41–52.
- Golferi R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs. conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111:255–64.
- Kim NH, Lee T, Cho YK, Kim BI, Kim HJ. Impact of clinically evident portal hypertension on clinical outcome of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(7):1397–406.
- Sieghart W, Huckle F, Pinter M, et al. The ART of decision making: retreatment with Transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013;57(6):2261–73.
- Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2565–70.
- Adhoute X, Penaranda G, Naude S, et al. Retreatment with DEB-TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *J Hepatol*. 2015;62(4):855–62.
- Cabibbo G, Enea M, Attnasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51(4):1274–83.
- García-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310–35.
- Prajapati HJ, Xing M, Spivey JR, et al. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads DEB-TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(6):W706–14.
- Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52–60.
- Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(9):525–35.
- Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(2):526–36.
- Choi JW, Chung JW, Lee DH, et al. Portal hypertension is associated with poor outcome of transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2018;28(5):2184–93.
- Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(5):1119–28.
- Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (DEB-TACE) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012;56(6):1330–5.
- Terzi E, Terenzi L, Venerandi L, Croci L. The ART score is not effective to select patients for transarterial chemoembolization retreatment in an Italian series. *Dig Dis*. 2014;32(6):711–6.
- Chen L, Ni CF, Chen SX, et al. A modified model for assessment for retreatment with Transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(9):1288–97.
- Facciorusso A, Mariani L, Sposito C, et al. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(3):645–53.
- Pipa-Muñiz M, Castells L, Pascual S, et al. The ART-SCORE is not an effective tool for optimizing patient selection for DEB-TACE retreatment. A multicentre Spanish study. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(8):515–24.
- Zhang YQ, Jiang LJ, Wen J, et al. Comparison of  $\alpha$ -fetoprotein criteria and modified response evaluation criteria in solid tumors for the prediction of overall survival of patients with hepatocellular carcinoma after Transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(12):1654–61.
- Biolato M, Gallusi G, Iavarone M, et al. Prognostic ability of BCLC-B subclassification in patients with hepatocellular carcinoma undergoing Transarterial chemoembolization. *Ann Hepatol*. 2018;17(1):110–8.
- Sánchez-Delgado J, Vergara M, Machlab S, et al. Analysis of survival and prognostic factors in treatment of hepatocellular carcinoma in Spanish patients with drug-eluting bead transarterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1453–60.
- Moreau R, Jalan R, Ginés P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426–37.

31. Shah ND, Ventura-Cots M, Abralades JG, et al. Alcohol related Liver Disease is Rarely Detected at Early Stages Compared With Liver Diseases of Other Etiologies Worldwide. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;S1542–3565(19):30073–4.
32. Marot A, Henrion J, Knebel JF, Moreno C, Deltenre P. Alcoholic liver disease confers a worse prognosis than HCV infection and non-alcoholic fatty liver disease among patients with cirrhosis: an observational study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186715.
33. Adhoute X, Pénaranda G, Raoul JL, et al. Barcelona clinic liver cancer nomogram and others staging/scoring systems in a French hepatocellular carcinoma cohort. *World J Gastroenterol*. 2017;23(14):2545–55.
34. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1117–26.
35. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;71:1164–74.
36. Chen ZH, Zhang XP, Cai XR, et al. The predictive value of albumin-to-alkaline phosphatase ratio for overall survival of hepatocellular carcinoma patients treated with trans-catheter arterial chemoembolization therapy. *J Cancer*. 2018;9(19):3467–78.
37. Wu X, Chen R, Zheng W, et al. Comprehensive analysis of factors affecting clinical response and short-term survival to drug-eluting bead Transarterial chemoembolization for treatment in patients with liver Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818759878.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



**Title:**

**Low applicability of the “six-and-twelve score” in hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting beads transarterial chemoembolization**

**Authors:**

María Pipa-Muñiz, Andrés Castaño-García , Susana Sanmartino , Alicia Mesa, Carmen Álvarez-Navascués , María Luisa González-Diéguez, Valle Cadahía-Rodrigo, Mario Ernesto Piscoya-Díaz , Serafín Marcos Costilla-García, Manuel Rodríguez , María Varela

DOI: 10.17235/reed.2021.7696/2020

Link: [PubMed \(Epub ahead of print\)](#)

Please cite this article as:

Pipa-Muñiz María, Castaño-García Andrés , Sanmartino Susana , Mesa Alicia, Álvarez-Navascués Carmen, González-Diéguez María Luisa , Cadahía-Rodrigo Valle , Piscoya-Díaz Mario Ernesto , Costilla-García Serafín Marcos , Rodríguez Manuel , Varela María. Low applicability of the “six-and-twelve score” in hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting beads transarterial chemoembolization. Rev Esp Enferm Dig 2021. doi: 10.17235/reed.2021.7696/2020.

*This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.*

**OR 7696**

Low applicability of the “six-and-twelve score” in hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting beads transarterial chemoembolization

María Pipa-Muñiz <sup>1</sup>, Andrés Castaño-García <sup>2</sup>, Susana Sanmartino <sup>3</sup>, Alicia Mesa<sup>3</sup>, Carmen Álvarez-Navascués <sup>2</sup>, María Luisa González-Diéguez <sup>2</sup>, Valle Cadahía-Rodrigo <sup>2</sup>, Mario Ernesto Piscoya-Díaz <sup>4</sup>, Serafín Marcos Costilla-García<sup>3,5,6</sup>, Manuel Rodríguez <sup>2,5,6</sup>, María Varela <sup>2,5,6</sup>.

1. Division of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Cabueñes, Gijón, Spain.
2. Liver Unit, Division of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain.
3. Radiology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain.
4. Instituto de Matemática e Estatística. Universidade Federal de Goiás. Goiânia, Brasil
5. Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain.
6. IUOPA, ISPA, Oviedo, Spain

**Correspondence:**

María Varela

Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, ISPA.

Avda Roma S/N

33011 Oviedo.

SPAIN

Tel +34 985 108 000 Ext 39501; Fax +34 985 108 115.

Email: maria.varela.calvo@gmail.com; maria.varelac@sespa.es.

ORCID: María Varela Calvo <https://orcid.org/0000-0003-4288-2593>.

**Keywords:** hepatocellular cancer, hepatic cirrhosis, survival, prognosis, therapeutic chemoembolization.



**Abbreviations:**

TACE: transarterial chemoembolization

HCC: hepatocellular carcinoma

DEB-TACE: drug eluting beads-transarterial chemoembolization

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

OS: overall survival

AIC: Akaike's information criterion

LRT: likelihood ratio test

EASL: European Association for the Study of the Liver

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group -Performance Status

CPS: Child-Pugh score

CBCT: Cone Beam Computed Tomography

mRECIST: modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

IQR: interquartile range

CI: confidence interval

AFP: Alpha-fetoprotein

AP: alkaline phosphatase

AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristics

**Conflict of interest:** M Varela declares relationships with the following companies: speaker and consultancy fees from BTG-Boston; consultancy fees from Sirtex. The other authors of this manuscript declare no relationships with any companies, whose products or services may be related to the subject matter of the article.

**Abstract:**

**Objective:** The effectiveness of transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC) depends on the selection of suitable patients. The “Six-and-twelve score” distinguishes three groups of ideal patients with different overall survival based on the sum of number and size of tumors. This may impact clinical practice and trials design. The aim of the study is to assess the reproducibility and the prognostic value of the model in western patients treated with Drug-Eluting Beads (DEB)-TACE. **Methods:** observational, retrospective, unicentric study developed in consecutive compensated patients treated with DEB-TACE from October/2008 to October/2017. Exclusion criteria were Child-Pugh  $\geq 8$  and DEB-TACE used as a bridge to liver transplantation. **Results:** 225 HCC consecutive patients were included, BCLC-0/A n=131 (single nodules  $> 5$ , n=29), BCLC-B n=94. The median overall survival (OS) was 27 months (95% CI 23.8-30.2). OS was different between BCLC-0/A vs B: 30 vs 24 months ( $p= 0.03$ ), Child-Pugh A5 vs A6-B7: 30 vs 27 months ( $p= 0.003$ ). “Six-and-twelve score” groups discriminated OS: group 1, n=123, 32 months (95% CI 27.5-63.5); group 2, n=101, 24 months (95% CI 19.6-28.4) and group 3, n=1, 27 months ( $p=0.024$ ). When comparing the three scores, the “Six-and-twelve score” showed the best discrimination power: C-index 0.603, Akaike’s information criterion (AIC) 1.642, likelihood ratio test (LRT) 16.21. **Conclusion:** The “Six-and-twelve score” is a prognostic tool for patients with HCC treated with DEB-TACE. However, few patients were included in the third group (score  $>12$ ) and no differences were observed with BCLC, therefore its applicability is limited.

## **Introduction:**

Transarterial chemoembolization (TACE) is the first-line treatment for asymptomatic patients with multinodular hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria, without portal invasion or extrahepatic disease and compensated liver function. It is also performed in earlier staged HCC if resection, ablation or liver transplantation are not feasible (1). Considering the heterogeneity of TACE candidates, patient selection is a key step to obtain success with therapy. During the last number of years, several algorithms have been built up to predict HCC prognosis in an attempt to optimize chemoembolization treatments, both to improve the patient selection for the first TACE (2-10) and to recommend subsequent TACE (11-14). In 2019, Wang et al. developed the “Six-and-twelve score” in an Asian cohort of ideal TACE candidates with liver damage mainly due to hepatitis B and treated with conventional TACE. The score was carried out by adding the number of nodules and the main nodule size (15). This model stratified 3 groups with significant differences in overall survival: group 1 (score  $\leq 6$ ) 49.1 months, group 2 (score  $>6$  but  $\leq 12$ ) 32 months, group 3 (score  $>12$ ) 15.8 months. Afterwards, Boulière et al. validated the score in a multicentric French cohort of patients with liver cirrhosis mainly due to alcohol, and treated with conventional TACE as well. However, prognostic performance of the score was lower in this cohort, which was attributable to alcohol abuse (16).

Therefore, the aim of this study is to perform a second external validation of the “Six-and-twelve score” focused in a western unicentric cohort of patients treated with DEB-TACE in real clinical practice.

## **Materials and Methods:**

HCC was diagnosed according to the European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines (17). All patients with HCC diagnosis from October 2008 to October 2017 were evaluated in a western tertiary academic university hospital, prospectively registered and selected for DEB-TACE. Clinical, biochemical and radiological examinations were performed at baseline and prior to every DEB-TACE procedure.

The inclusion criteria were: 1) very early and early-stage HCC not eligible for resection or ablation and intermediate stage HCC naïve to TACE, according to Barcelona Clinic Liver Cancer classification (BCLC) (1); 2) asymptomatic status, ECOG performance status 0; 3) approval for DEB-TACE after evaluation by the multidisciplinary tumour board.

Portal thrombosis; impaired liver function (Child-Pugh score, CPS  $\geq 8$ ); patients included in clinical trials; patients treated while awaiting liver transplantation; patients with recurrence after liver transplantation; decompensated cirrhosis; performance status  $> 0$ ; extrahepatic disease and contraindication or impossibility for catheterization or chemoembolization were considered as exclusion criteria. Those with tumour size unspecified or pre-treatment CPS not available were also discarded.

Patients with previous hepatic decompensation were not excluded if compensated at the time of DEB-TACE, and neither those who received resection or ablation prior to DEB-TACE.

DEB-TACE procedure has been described elsewhere (18). The day before the procedure, drug-eluting beads (DC-Bead™ Boston Scientific) were loaded with doxorubicin following the manufacturer's instructions. A supraselective approach was always intended by employing 300-500 microns ( $\mu\text{m}$ ) particles until March 2013, when they were replaced by 100-300- $\mu\text{m}$  beads to penetrate further into the tumour (19). From February 2015, Cone-Beam-CT (CBCT) software (syngo DynaCT, Siemens™) was routinely applied.

Follow-up: Clinical, analytical and radiological follow-up was appointed 6 weeks after each DEB-TACE procedure. Response to treatment was assessed by contrast-enhanced CT according to the modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (mRECIST) criteria (20). Subsequent DEB-TACE was discussed in the multidisciplinary tumour board and performed on-demand, considering response to treatment (21).

Statistical analysis:

Data were analyzed using the statistical package SPSS version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL) and R (<http://www.R-project.org/> libraries rms, timeROC, and survival). Continuous variables were summarized using median values and interquartile range (IQR). Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Continuous quantitative variables were categorized according to the median value for the analysis. The Mann–Whitney and the  $\chi^2$ -test tests were used to compare continuous and categorical variables respectively. A two-tailed *P* value <0.05 was considered to be statistically significant. Overall survival (OS) was calculated from first DEB-TACE to end of follow-up, which was censored at death, loss to follow-up or last visit (24<sup>th</sup> October 2019). Kaplan–Meier statistics followed by stepwise backward Cox regression were used for univariate and multivariate analyses of survival. The accuracy of the “Six-and-twelve score”, BCLC staging system and Child-Pugh score was assessed in terms of homogeneity, discriminatory ability and monotonicity. Discriminatory ability was estimated using Harrel’s c-index.

#### Ethical Approval:

No specific individual consent was obtained regarding the retrospective nature of the publication. Institutional Review Board approval was obtained. The protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee (Approval No. 120/19).

**Results:** Baseline characteristics (n=225) are summarized in **Table 1**. A total of 187 patients (83%) were male with a median age of 70 years (IQR 65-76.5). The main etiology of liver disease was alcohol (n=107), followed by hepatitis C (n=70). Liver function was well-preserved in 208 patients (165 with CP A-5 and 43 with CP A-6), while 17 patients were CP B-7. Twelve (5%) patients were BCLC-0, 119 (53%) BCLC-A, 29 of which had a single nodule larger than 5cm, and 94 (42%) BCLC-B. DEB-TACE was the first treatment for HCC in 166 (74%) patients. Seventy-seven patients (34%) had liver decompensation previous to TACE with a median of 25.5 months between the last episode of decompensation and TACE treatment.

The median size of the main nodule was 3.5cm (IQR 2.5-4.8) and the median number of nodules was 2 (IQR 1-3). The median value of the “Six-and-twelve score” variable was 6 (IQR 4.5-7.4).

By stratifying according to the “Six-and-twelve score” groups, 123 patients were included in group 1, 101 in group 2 and only 1 in group 3.

Follow-up and overall survival:

After a median follow-up of 25 months (IQR 14-38.5), 187 (83%) patients had deceased while 38 (17%) remained alive. Median OS was 27 months (95% CI 24.04-29.9) (**Figure 1a**). No differences in OS were observed between patients with and without previous decompensation [25 months (95% CI 20.7-29.3) vs 27 months (95% CI 23.5-30.5),  $p=0.58$ , respectively] (**Figure 1b**).

Alpha-fetoprotein (AFP), alkaline phosphatase (AP), bilirubin and prothrombin time were statistically significant in the univariate analysis. In the multivariate analysis the variables with significant association with OS were AFP plus AP (**Table 2**).

After the first DEB-TACE, objective response (the addition of complete and partial response) was achieved in 161 patients (72%). Thirty-five patients (15%) presented progressive disease. The median number of DEB-TACE sessions was 2 (IQR 1-3). Sixty-nine patients (30.7%) switched to sorafenib during follow-up.

One hundred thirty-seven patients (61%) did not experience any post-TACE event. Hepatic decompensation was observed in 33 patients (15%).

Applicability of the “Six-and-twelve score”: BCLC, Child-Pugh and the “Six-and-twelve score” were able to discriminate groups of patients with significantly different OS (BCLC-0/A vs B: 30 months vs 24 months,  $p=0.03$ ; CP A-5 vs A6-B7: 29 months vs 20 months,  $p=0.005$ ; “Six-and-twelve score” group 1, 31 months (95% CI 25.9- 36.1) vs group 2, 24 months (95% CI 19.6-28.4) vs group 3, 27 months ( $p=0.048$ )). **Figure 2** depicts the Kaplan-Meier curve of each score. The Area Under Receiver Operating Characteristic curve (AUROC) and C-index of the three scores are shown in **Table 3**.

Time-dependent AUROC values and C-index of the “Six-and-twelve score” were not significantly different from those obtained with BCLC and Child-Pugh within our

cohort.

Alcohol-related cirrhosis was significantly associated to male gender, younger age of HCC diagnosis and a higher rate of prior decompensation (**Table 4**). In patients with alcohol cirrhosis and HCC treated with DEB-TACE the best prognostic score to assess OS was Child-Pugh ( $p=0.04$ ) in comparison with the “Six-and-twelve score” ( $p=0.39$ ) and BCLC ( $p=0.14$ ).

**Discussion:** Several scores have been set up to elucidate the best way to select patients for TACE treatment. This study aims to show the applicability of the new model “six-and-twelve score” in a real practice scenario of western patients treated with DEB-TACE.

TACE treatment is theoretically precluded in patients with vascular invasion, hepatic decompensation,  $CP>7$  and relevant comorbidity (22). The “Six-and-twelve score” and the external French validation were applied to naïve patients without prior history of liver decompensation or peritoneal bleeding. By contrast, we have decided to include patients with prior thermal ablation or hepatic resection as well as patients with previous liver decompensation that were compensated at the moment of the DEB-TACE to resemble a clinical practice context (23).

Unlike in the article by Wang et al., although the “Six-and twelve score” discriminates groups with different OS in our cohort, no differences were observed with other standardized scores like CPS or BCLC. However, our findings are consistent with what Bourlière et al. described. As that the French group pointed out, some remarkable differences were observed regarding to the original study. First of all, just one patient was included in the third group of the score. As it was previously mentioned, some candidates to TACE migrate to systemic therapy because of tumour burden (5). Secondly, just like in the French validation cohort, OS is lower than in the Chinese one. Alcohol was the main cause of liver disease in our region (24). Poorer outcomes have been reported in alcohol-related liver diseases in comparison with other etiologies (25-27). Although alcohol etiology did not reach independent prognostic value, lower median age of diagnosis, higher rate of previous clinical decompensation and lower survival were observed in these patients. This may suggest not only a more advanced

liver damage but also the outstanding role of the psychosocial factors associated with chronic alcohol consumption (28, 29).

On the other hand, it could be hypothesized that patients in groups 2 or/and 3 would be better switched to TARE or systemic treatment. In this line of reasoning there are some recent publications with a survival of 19 months in Bolondi's BCLC-B2 patients treated with TARE (30).

This study has several weaknesses. Firstly, this is a unicentric retrospective study with uncontrolled biases and the sample size is not comparable to the Chinese cohort. Secondly, we have included non-naïve HCC patients and some of them had prior liver decompensation, so the inclusion criteria were not exactly the same as those of the original Chinese article. However, this study is the first one that validates the "Six-and-twelve score" in a DEB-TACE cohort.

In conclusion, the "Six-and-Twelve score" discriminates groups with different OS. However, a scarce number of patients was included in the third group (score >12) and no differences were observed in its discriminatory ability compared with BCLC, therefore the applicability is limited.



**Reference list:**

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1301-1314.
2. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC-B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Sem Liv Dis*. 2012; 32(4); 348-59.
3. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, et al. Subgrouping of intermediate-stage (BCLC stage B) hepatocellular carcinoma based on tumor number and size and Child-Pugh grade correlated with prognosis after transarterial chemoembolization. *Jpn J Radiol*. 2014; 32: 260-265.
4. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology*. 2014; 87 (suppl 1): 22-31.
5. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K et al. Subclassification of BCLC B Stage Hepatocellular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria). *Dig Dis* 2015; 33 (6): 751-8.
6. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24 (10): 2565-70.
7. Pinato JD, Arizumi T, Allara E et al. Validation of the hepatoma arterial embolization prognostic score in European and Asian populations and proposed modification. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 1204-1208.
8. Park Y, Kim SU, Kim BK et al. Addition of tumor multiplicity improves the prognostic performance of the hepatoma arterial-embolization prognostic score. *Liver Int*. 2016; 36 (1): 100-7.
9. Cappelli A, Cucchetti A, Cabibbo G et al. Refining prognosis after trans-arterial-chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2016; 36: 729-736. DOI: 10.1111/liv.13029.

10. Hucke F, Pinter M, Graziadei I et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014; 61 (6): 1287–1296.
11. Sieghart W, Hucke F, Pinter M, et al. The ART of Decision Making: Retreatment With Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2013; 57 (6): 2261-73.
12. Adhoute X, Penaranda G, Naude S, et al. Retreatment with DEB-TACE: The ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *J Hepatol.* 2015; 62 (4): 855-62.
13. Facciorusso A, Bhoori S, Sposito C, Mazzaferro V. Repeated transarterial chemoembolization: An overfitting effort? *J Hepatol.* 2015; 62 (6): 1440-1442.
14. Nam JY, Choe AR, Sinn DH et al. A differential risk assessment and decision model for Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma based on hepatic function. *BMC Cancer.* 2020; 20(1):504. DOI: 10.1186/s12885-020-06975-2.
15. Wang Q, Xia D, Bai W, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: A multicentre observational study. *J Hepatol.* 2019;70(5):893-903.
16. Bourlière M, Pénaranda G, Adhoute X, Bronowicki JP. The "Six-and-twelve score" for TACE treatment: Does it really help us? *J Hepatol.* 2019; 71(5): 1051-1052.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69: 182-236.
18. Pipa M, Sanmartino S, Mesa A et al. The development of early ascites is associated with shorter overall survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with drug-eluting embolic chemoembolization. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20 (1): 166. DOI: 10.1186/s12876-020-01307-x.
19. Prajapati HJ, Xing M, Spivey JR, et al. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads DEB-TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 203(6): W706-14.

20. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010; 30(1): 52-60.
21. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11 (9): 525-35.
22. Stairmand J, Signal L, Sarfati D, Jackson C et al. Consideration of comorbidity in treatment decision making in multidisciplinary cancer team meetings: a systematic review. *Ann Oncol.* 2015; 26 (7): 1325-32.
23. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2011; 37 (3): 212-20.
24. Mancebo A, González- Diéguez ML, Cadahía V, Varela M et al. Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(1):95-101.
25. Shah ND, Ventura-Cots M, Abraldes JG, et al. Alcohol related liver disease is rarely detected at early stages compared with liver diseases of other etiologies worldwide. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(11):2320-2329.
26. Marot A, Henrion J, Knebel JF, Moreno C, Deltenre P. Alcoholic liver disease confers a worse prognosis than HCV infection and non-alcoholic fatty liver disease among patients with cirrhosis: An observational study. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0186715.
27. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019; 70(2):284-293.
28. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA.* 2018 Aug 28;320(8):815-824.
29. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet.* 2009 Feb 7;373(9662):492-501. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60009-X. Epub 2009 Jan 23. PMID: 19168210.
30. Cappelli A, Sangro P, Mosconi C, Deppe I, Terzi E, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, De Benedittis C, Ricke J, Golfieri R, Sangro B. Transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma of intermediate B2 substage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Mar;46(3):661-668. doi: 10.1007/s00259-018-4152-7.

Epub 2018 Sep 12. PMID: 30209522.

Accepted Article

**Table 1.** Baseline characteristics of the patients (n=225).

**Table 1**

Age (yr), median (IQR)	70 (65-76.5)
Gender (Male/Female), n (%)	187 (83) /38 (17)
Alcohol/HCV/other etiologies, n (%)	107 (48)/ 70 (31)/ 48 (21)
Esophageal varices (no/yes/not available), n (%)	74 (33)/136 (60)/15 (7)
Child-Pugh (A5/ A6/ B7), n (%)	165 (73)/ 43 (19)/ 17 (8)
BCLC-B (0/A/B), n	12 (5)/119(53)/94 (42)
Six-and-Twelve (1/2/3), n (%)	123 (54.9)/101 (44.9)/1 (0.1)
Bilirubin (mg/dL), median (IQR)	1 (1-1.3)
Albumin, (g/L), median (IQR)	41 (37-43)
AFP (ng/mL), median (IQR)	11.2 (4.73-60.55)
Cr (mg/dL), median (IQR)	0.85 (0.72-1)
Sodium (mEq/L), median (IQR)	141 (139-142)
AST (IU/L), median (IQR)	44.5 (29-75.25)
ALT (IU/L), median (IQR)	35 (24-78)
GGT (IU/L), median (IQR)	113 (67-187)
AP (IU/L), median (IQR)	105 (85-137.75)
PT (%), median (IQR)	84 (75-93)
Platelets (x 10 <sup>9</sup> /L), median (IQR)	118 (81-163)
Hemoglobin (g/dL), median (IQR)	13.65 (12.5-14.9)
Main nodule diameter (mm), median (IQR)	35 (25-48)
Previous treatment (none /ablation /resection), n	166 / 50 / 9
Prior decompensation (no / yes)	148 /77

Yr: year; IQR: interquartile range; HCV: hepatitis C virus; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; AFP: alpha-fetoprotein; Cr: serum creatinine; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl-transpeptidase; AP: alkaline phosphatase; PT: prothrombin time.

**Table 2.** Predictors of overall survival based on multivariate Cox regression.

**Table 2.**

			Univariate analysis			Multivariate analysis		
Variable	Categories	n =225	Overall survival (months)		p-value	HR	HR 95% CI	p-value
			median	median 95% CI				
Esophageal varices	No varices	74	31	24.2 - 37.8	0.126			
	Varices	136	25	20.9 - 29.01				
Gender	Men	187	32	22.9 - 41	0.143			
	Women	38	26	23.5 - 28.				
Age	<70	115	27	23.3 - 30.7	0.279			
	≥ 70	110	27	22.6 - 31.4				
Etiology	Alcohol	126	25	22.3-27.7	0.224			
	Other	99	29	25.3-32.3				
Tumor size	< 35 mm	118	30	26.8 - 33.2	0.150			
	≥ 35 mm	107	24	19.9 - 28.1				
Number of nodules	≤3	189	27	23.3 - 30.6	0.313			
	>3	39	26	18.6 - 33.				
<b>AFP*</b>	<median	111	29	25.9- 32.1	<b>0.015</b>	0.72	0.54-0.96	<b>0.028</b>
	≥median	109	24	19.9 - 28.				
<b>Bilirubin*</b>	<median	141	27	23.5 - 30.43	<b>0.014</b>			
	≥median	84	25	20.5 - 29.4				
Albumin*	<median	133	25	20.8- 29.1	0.381			
	≥median	92	27	23.5 - 30.5				
AST*	<median	107	27	23.9 - 30.1	0.585			
	≥median	107	27	22.9 - 31.02				
ALT*	<median	113	27	23.9 - 30.1	0.555			
	≥median	113	28	24.9 - 31.1				

GGT*	<median	108	27	21.1 - 32.9	0.247			
	≥median	107	26	22.8 - 29.2				
AP*	<median	152	30	25.3 - 34.4	<b>0.011</b>	0.72	0.53-0.98	<b>0.037</b>
	≥median	72	24	20.9 - 27.02				
Creatinine*	<median	118	27	23.7 -30.3	0.433			
	≥median	106	27	22.3 - 31.7				
Na*	<median	146	27	23.3 – 30.6	0.780			
	≥median	60	25	21.4 – 28.6				
Prothrombine time*	<median	113	24	20.3 - 27.7	<b>0.039</b>			
	≥median	112	30	26.3 – 33.7				
Hemoglobin*	<median	112	26	21.9– 30.1	0.266			
	≥median	112	27	23.9 – 30.1				
Platelets*	≤ median	113	26	22.5– 29.5	0.411			
	> median	110	27	21.8 – 32.2				
Previous decompensati on	NO	148	27	23.5 - 30.5	0.068			
	YES	77	25	20.7 - 29.3				
BCLC	BCLC-0/A	131	30	25.7-34.3	<b>0.03</b>			
	BCLC-B	94	24	20.2-27.8				
Six-to-Twelve	Group 1	123	31	25.9 - 36.1	<b>0.048</b>			
	Group 2	101	24	19.6 - 28.4				
	Group 3	1	27					
Child-Pugh	A5	165	29	25.9 - 32.04	<b>0.005</b>			
	Other	60	20	13.9 - 26.04				

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; TACE: transarterial chemoembolization; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; AFP: alpha-fetoprotein; AP: alkaline phosphatase.

\*Median values: AFP 11.2 ng/mL; Bilirubin 1,00 mg/dL; Albumin 41 g/L; AST 44.5 UI/L; ALT 35 IU/L; GGT 113 IU/L ; AP 105 IU/L; Hemoglobin 13.65 g/dL. Platelets 118x10<sup>9</sup>/L.

**Table 3.** AUROC and C-index of the three prognostic models: “Six-and-twelve score”, BCLC-staging system and Child-Pugh score.

	AUROC									c-index			AIC	LR	
	1 year			2 year			3 year			value	95% CI	p-value		value	p-value
	AUR OC	95% CI	p-value	AUR OC	95% CI	p- value	AUR OC	95% CI	p- valu e						
Six- to- twel ve scor e	0,57 4	0,49 1-0,6 57	Ref*	0,56 6	0,49 7-0,6 34	Ref*	0,58 0	0,50 7-0, 653	Ref*	0,603	0,559- 0,647	0,000	1.642,49	16,21	0,01
BCL C syst em	0,52 5	0,44 1-0,6 08	0,5051	0,55 6	0,48 7-0,6 24	0,98 0	0,56 3	0,49 0-0, 635	0,92 6	0,587	0,541- 0,633	0,000	1.642,94	15,8	0,01
Chil d- Pug	0,57 7	0,49 7-0,9 67	0,999	0,57 3	0,51 3-0,6 47	0,99 6	0,58 8	0,52 9-0, 647	0,99 6	0,594	0,548- 0,640	0,000	1.645,43	18,27	0,02



h grad e															
----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristics

C-index: concordance- index

AIC: Akaike information criterion

LR: *Likelihood ratio*

\*Ref: ref stands for the reference for the comparison.

**Table 4.** Baseline characteristics according to the etiology of cirrhosis (alcohol vs others).

<b>Variables</b>	<b>Alcohol (n=126)</b>	<b>Non alcohol (n=99)</b>	<b>p-value</b>
Age, median (IQR)	69 (64-67)	74 (66-78)	<b>0.001</b>
Gender (men / women), n	122 / 4	65 / 34	<b>&lt; 0.001</b>
Diameter (mm), median (IQR)	32 (25-44.3)	36 (25-50)	0.09
Number of nodules, median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	n.s
Prior treatment (no / yes), n	91 / 35	70 / 29	0.8
Child-Pugh score (A5 / A6 / B7), n	96 / 19 / 11	69 / 24 / 6	0.19
Past decompensation (no / yes), n	67 / 59	81 / 18	<b>&lt;0.001</b>
Months from decompensation to DEB-TACE, median (IQR)	33 (8-98)	20 (4-34)	0.16
BCLC stage (0 / A / B), n	4 / 66 / 56	8 / 53 / 38	0.21
“Six and Twelve” score (1/2/3), n	71 / 55 / -	52 / 46 / 1	0.47
OS (months), median (IQR)	25 (22.3-27.7)	29 (25.3-32.7)	0.22

IQR: interquartile range; OS: overall survival; n: number; n.s: non-significant.

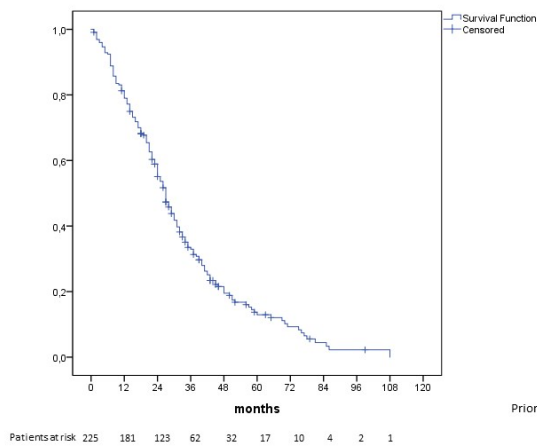


Figure 1a

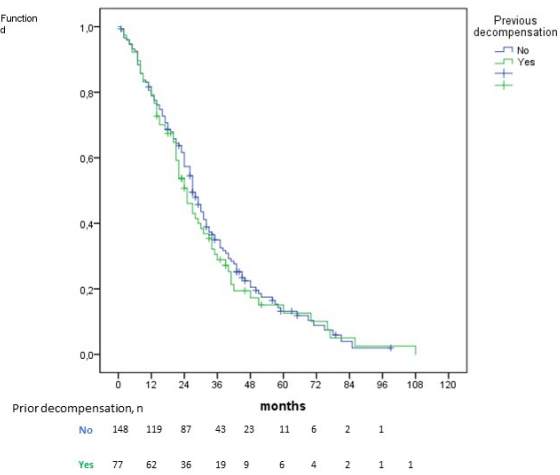
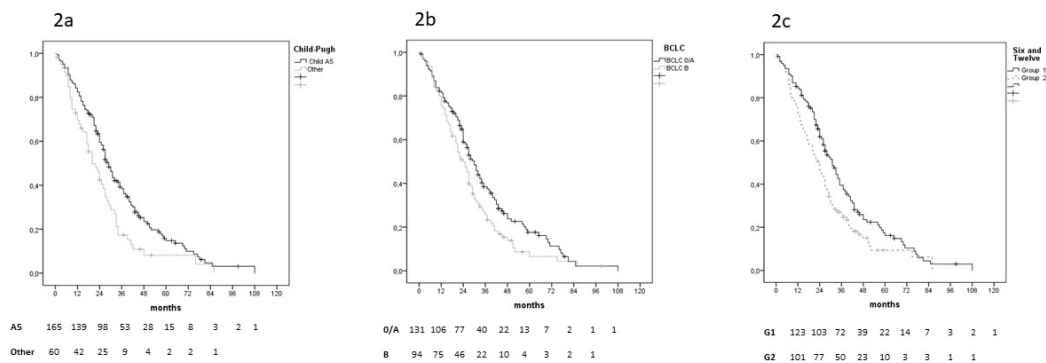


Figure 1b

**Fig. 1.** Kaplan-Meier plot showing the global OS (median OS 27 months (95% CI 24.04-29.9) (**fig 1a**)). Kaplan-Meier plot of OS according to prior decompensation of liver disease: no decompensation median OS 27 months (95% CI 23.5-30.5) vs prior decompensation median OS 25 months (95% CI 20.7-29.3),  $p=0.59$  (**fig 1b**).

Figure 2



**Fig. 2.** Kaplan-Meier plot of overall survival in Child-Pugh A5 vs A6-B7 (**fig 2a**), BCLC-stage 0-A vs B (**fig 2b**) and Six-and-twelve score group 1 vs 2. Group 3 was excluded

*from the figure because there is only one patient included (fig 2c).*