

COMPARACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA E INVASIÓN PORTAL TRATADOS CON RADIOEMBOLIZACIÓN O SORAFENIB

M de la Torre (1), JS Buades-Mateu (1), PA de la Rosa (2), A Lué (3), FJ Bustamante (4), MT Serrano (3), M Testillano (4), S Lorente (3), A Gomez (5), JI Arenas (5), M Iñarrairaegui (1,6), B Sangro (1,6).

(1) Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. (2) Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública. Pamplona. (3) Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. (4) Hospital Universitario de Cruces, Bilbao. (5) Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. (6) CIBEREHD

INTRODUCCION y OBJETIVO

- Las guías occidentales recomiendan el tratamiento con Sorafenib de los pacientes con hepatocarcinoma e invasión portal (estadio avanzado o BCLC-C). Esta recomendación se basa en estudios randomizados (evidencia de grado 1).
- En ensayos en fase 2 y estudios de grandes cohortes, la radioembolización (RE) con microesferas de Itrio90 ha mostrado tasas de respuesta elevadas y supervivencias prolongadas (evidencia de grado 2). En base a estos resultados, la RE se emplea en algunos centros como tratamiento de primera línea, reservando Sorafenib para la progresión.
- Para averiguar con el grado más alto de evidencia si la supervivencia en estos pacientes es mejor con RE o con Sorafenib se necesitan ensayos clínicos randomizados.
- Mientras no se realicen, la mejor comparación es aquella en la que la asignación no depende de un criterio médico sino de un factor no sometido al sesgo de selección de tratamiento, por ejemplo, una comparación entre centros con diferencia en la disponibilidad de uno de los tratamientos permitiría.
- El **objetivo principal** de este estudio es comparar la supervivencia de pacientes con HCC e invasión portal tratados con RE y SOR en una cohorte en la que la adscripción del tratamiento depende del hospital.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población:

- Pacientes con HCC e invasión portal tratados en 4 hospitales españoles en 2005-13. En solo un hospital se utiliza RE como tratamiento de primera línea de tratamiento comenzando Sorafenib en el momento de la progresión.
- El análisis se realizó retrospectivamente a partir de datos recogidos en las historias clínicas o en bases de datos recogidos prospectivamente.

Análisis estadístico:

- Mediante un análisis de regresión logística se calculó un índice de propensión que cuantifica la probabilidad de recibir uno u otro tratamiento en función de las variables previas al tratamiento analizadas.
- La supervivencia se calculó desde el primer día de tratamiento con Sorafenib o la fecha de RE hasta la fecha de muerte o última visita, utilizando el método de Kaplan-Meier, y se comparó mediante el test de Log-Rank. Los pacientes que tras la RE recibieron Sorafenib, fueron censurados también en la fecha de inicio de Sorafenib.
- Para identificar las variables con poder pronóstico independiente se construyó un modelo multivariante ajustado por el índice de propensión calculado previamente.
- Las variables se expresan como mediana (RIC) salvo indicación contraria.

RESULTADOS

- Se analizaron 73 pacientes con invasión portal tratados en primera línea con Sorafenib o RE, cuyas características se resumen en la tabla 1.
- Ambos grupos eran comparables salvo en el diámetro máximo de la lesión principal y en la incidencia de tumores difusos o con incontable número de lesiones. Estas diferencias se explican por influir en la indicación de RE.
- En el análisis para el cálculo del índice de propensión se identificaron como asociadas independientemente al tratamiento con RE: el tamaño de la lesión principal, el que se tratase de un tumor difuso o hubiera enfermedad extra-hepática, un índice neutrófilo-linfocito (INL) elevado (marcador inflamatorio) y una bilirrubina total > 2 mg/dl.
- La supervivencia fue significativamente superior en el grupo tratado con RE con respecto al grupo tratado con Sorafenib (ver figura).
- El modelo multivariante (tablas 2 y 3) identificó como factores pronóstico independientes:
 - el tratamiento con RE (influencia positiva)
 - el performance status alterado (ECOG ≥ 2) (influencia negativa)
 - la bilirrubina total > 2 mg/dl (influencia negativa).

Variable	RE (26)	SORAFENIB (47)	p
Edad (años)	61,65 (10,943)	61,45 (10,82)	NS
Varones	83 %	88,5 %	NS
Bilirrubina (mg/dL)	1,49 (0,81)	1,58 (1,12)	NS
Albúmina (g/dL)	3,70 (0,67)	3,54 (0,68)	NS
α -FP	2285,15 (4759,63)	3456,61 (7783,09)	NS
Creatinina	0,92 (0,24)	0,90 (0,18)	NS
INR	1,09 (0,12)	1,20 (0,44)	NS
INL	3,66 (3,40)	3,01 (1,89)	NS
Enf. extrahepática	15	5	NS
Tumor difuso	10 (38%)	4 (8%)	0,004
Diámetro máximo de la lesión	106,28 (60,39)	65,72 (54,34)	0,005

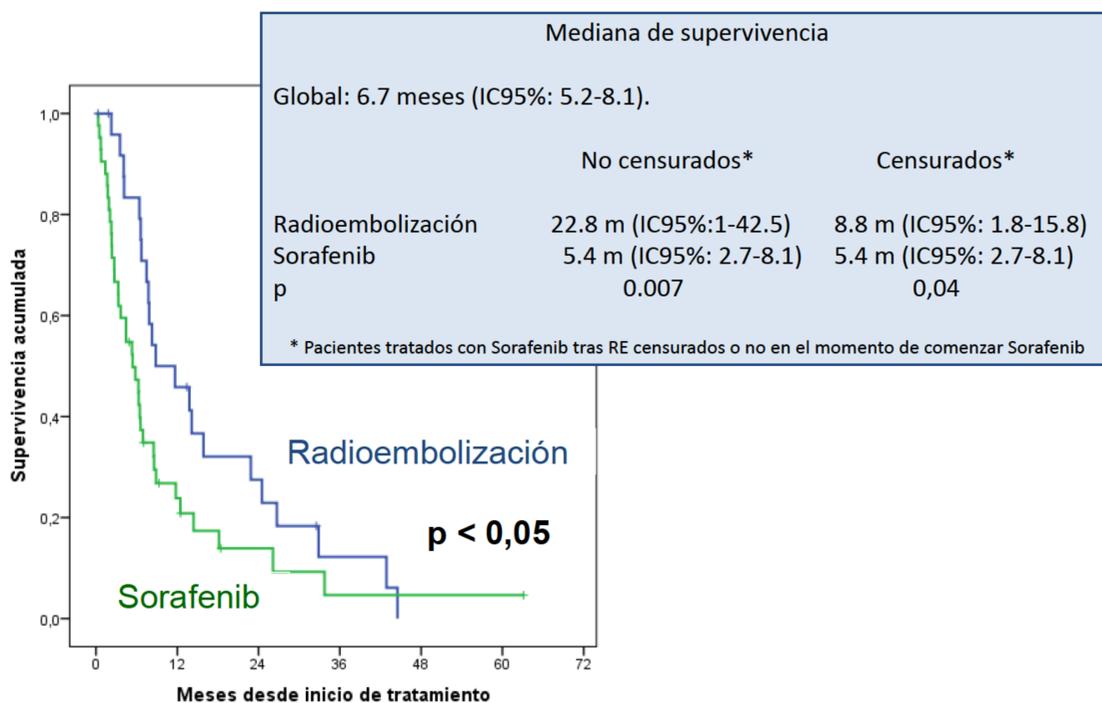


Tabla 2. Regresión de COX.

Variable	HR	p
Tratamiento con Radioembolización	0,43	<0,05
ECOG 1	1,57	0,16
ECOG ≥ 2	3,26	0,001
Bilirrubina	2,66	0,006
Edad	1,03	0,38
Sexo	0,99	0,99
Índice de propensión	1,96	0,36

Tabla 3. Regresión de COX.

Variable	HR	p
Tratamiento con RE	0,29	0,007
ECOG 1	1,87	0,11
ECOG ≥ 2	3,35	0,003
Bilirrubina	2,89	0,007
Edad	1,014	0,39
Sexo	1,041	0,9
Índice de propensión	206,2	0,45

CONCLUSIONES

- En una cohorte de pacientes con HCC e invasión portal, el tratamiento inicial mediante RE se asoció a una mayor supervivencia en comparación con SOR.
- Este hallazgo justifica la realización de ensayos clínicos randomizados en esta población de pacientes.

