



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Eficacia y seguridad de la radioembolización con itrio-90 para el tratamiento del carcinoma hepatocelular

Alumna: Andrea Blesa Jiménez

Tutora: Montserrat Varea Morcillo

MONTSERRAT | Firmado digitalmente
T | VAREA | por MONTSERRAT |
MORCILLO | VAREA | MORCILLO
Fecha: 2024.06.14
10:55:37 +02'00'

Curso: 2023/2024

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC), la neoplasia hepática más prevalente y el quinto cáncer más común a nivel mundial, ha experimentado un aumento significativo de incidencia desde mediados de la primera década del siglo XXI. El diagnóstico del CHC ha evolucionado hacia modalidades no invasivas. Sin embargo, a pesar de opciones efectivas como la resección hepática y el trasplante, persisten desafíos significativos de recurrencia tumoral y mortalidad asociada. En este contexto, se introduce la radioembolización con itrio-90 como una terapia prometedora para el CHC no resecable. Se resalta su carácter especializado y multidisciplinario, respaldado por datos que indican mejoras en la supervivencia, especialmente en pacientes con tumores hipervasculares y función hepática intacta

Objetivo: Determinar y comparar la efectividad y seguridad de las microesferas de itrio-90 con los resultados del ensayo LEGACY que sirvió de base para la aprobación previa a su comercialización.

Materiales y métodos: Se diseña un estudio observacional retrospectivo sobre los pacientes tratados con microesferas de itrio-90 durante 2,3 años en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se recopilarán datos demográficos, diagnósticos, terapéuticos y clínicos. La efectividad del radiofármaco será determinada mediante la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión y se registrarán las reacciones adversas debidas al tratamiento para evaluar su seguridad.

Justificación/Aplicabilidad del estudio: La comparación del ensayo clínico LEGACY se presenta como un marco para validar y contextualizar los resultados, ofreciendo una visión completa de la aplicabilidad y eficacia de la radioembolización con itrio-90 en el tratamiento del CHC.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular, Radioembolización con itrio-90, Supervivencia global, Supervivencia libre de progresión, Eventos adversos, Ensayo clínico

LEGACY

ABSTRACT / KEYWORDS

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC), the most prevalent liver neoplasm and the fifth most common cancer worldwide, has experienced a significant increase in incidence since the mid-2000s. The diagnosis of HCC has evolved towards non-invasive modalities, however, despite effective options such as liver resection and transplantation, significant challenges of tumor recurrence and associated mortality persist. In this context, radioembolization with yttrium-90 (Y-90) is introduced as a promising therapy for unresectable HCC. Its specialized and multidisciplinary nature is highlighted, supported by data indicating improvements in survival, especially in patients with hypervascular tumors and intact liver function.

Objective: To determine and compare the effectiveness and safety of Y-90 microspheres with the results of LEGACY trial that served as the basis for premarket approval.

Materials and methods: A retrospective observational study of patients treated with yttrium-90 microspheres for 2,3 years at the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca was designed. Demographic, diagnostic, therapeutic and clinical data will be collected. The effectiveness of the radiopharmaceutical will be determined by overall survival and progression-free survival and adverse reactions due to treatment will be recorded to assess its safety.

Justification/Applicability of the study: The comparison with LEGACY clinical trial is presented as a framework to validate and contextualize the results, offering a comprehensive view of the applicability and efficacy of radioembolization with yttrium-90 in the treatment of HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Yttrium-90 radioembolization, Overall survival, Progression-free survival, Adverse events, LEGACY Clinical Trial

ÍNDICE

RESUMEN / PALABRAS CLAVE	1
ABSTRACT / KEYWORDS	2
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Carcinoma hepatocelular (CHC)	5
1.2. Microesferas de itrio-90 (Y-90)	8
1.2.1. Eficacia y seguridad en ensayos clínicos.	10
2. HIPÓTESIS	12
3. OBJETIVOS	12
3.1. Objetivo principal	12
3.2. Objetivos secundarios:	12
4. METODOLOGÍA	13
4.1. Diseño del estudio.	13
4.2. Lugar y tiempo de ejecución.	13
4.3. Sujetos	13
4.3.1. Criterios de inclusión.....	13
4.3.2. Criterios de exclusión	13
4.3.3. Tamaño muestral	13
4.4. Variables a estudio y recogida de datos	14
4.5. Análisis de datos	16
4.6. Dificultades y limitaciones.	17
5. ASPECTOS ÉTICOS.	19
6. PLAN DE TRABAJO	20
7. PRESUPUESTO	21
8. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS ESPERADOS	22
8.1. Relevancia clínica.	22
8.2. Recomendaciones para futuras investigaciones.	22
9. CONTRIBUCIÓN DEL ALUMNO	23
10. BIBLIOGRAFÍA	24
11. ANEXOS	A
❖ ANEXO I	A
❖ ANEXO II	C
❖ ANEXO III	E
❖ ANEXO IV	G

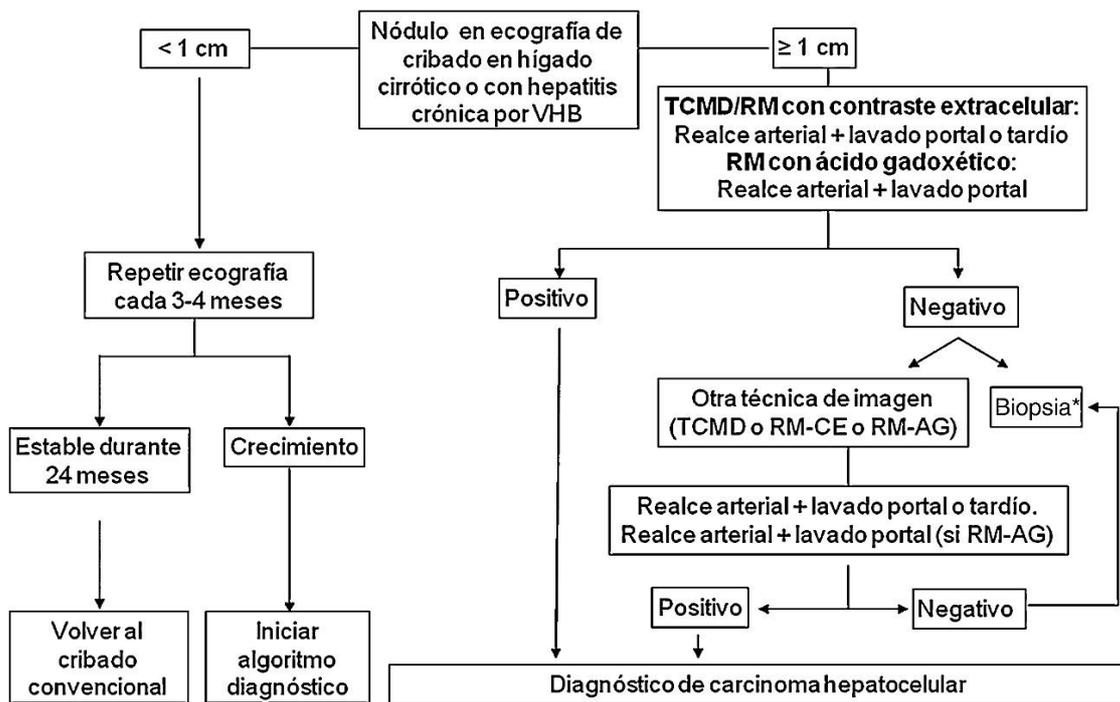
GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Alanina aminotransferasa	ALT
Aspartato aminotransferasa	AST
Barcelona Clinic Liver Cancer	BCLC
Carcinoma hepatocelular	CHC
Duración de la respuesta	DoR
Eastern Cooperative Oncology Group	ECOG
Ecografía con contraste	CEUS
Fracción de derivación pulmonar	LFS
Itrio-90	Y-90
Macroagregados de albúmina	MAA
Megabequerelios	MBq
Microondas	MW
Quimioembolización transarterial	TACE
Radioembolización transarterial	TARE
Radiofrecuencia	RF
Resonancia magnética	RM
Respuesta completa	CR
Respuesta parcial	PR
Supervivencia global	SG
Supervivencia libre de progresión	SLP
Tecnecio-99m	Tc-99m
Tomografía computarizada	TC
Tomografía por emisión de fotón único	SPECT
Tomografía por emisión de positrones	PET
Trasplante hepático	LT

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Carcinoma hepatocelular.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia hepática más prevalente, el sexto cáncer más común a nivel mundial y la tercera causa de mortalidad relacionada con el cáncer. Desde principios del siglo XXI su incidencia ha experimentado un aumento sustancial, siendo las infecciones por los virus de la hepatitis C y B los principales factores de riesgo [1]. La etiología geográfica del CHC se caracteriza por la predominancia de la hepatitis vírica crónica, específicamente por los virus de la hepatitis B y C, con alrededor del 54,4% de los casos globales atribuibles a estas infecciones, especialmente en regiones como África, Asia y el Pacífico occidental. Además, el consumo crónico de alcohol desempeña un papel crucial en el desarrollo de cirrosis y CHC, presentando un mayor riesgo en personas mayores, varones, aquellos con infección por el virus de la hepatitis C y quienes consumen cantidades excesivas de alcohol tras la cirrosis alcohólica [2].



* Dado que la probabilidad obtener un resultado falso negativo puede llegar hasta en un 30% en nódulos menores de 2 cm, en caso de biopsia negativa, considerar repetirla o seguimiento estrecho por imagen.

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular [3]. TCMD: TC multidetector, RM-CE: Resonancia magnética con contraste extracelular, RM-AG: Resonancia magnética con ácido gadoxético.

El diagnóstico del CHC puede realizarse mediante diferentes pruebas de imagen adquiridas con la administración intravenosa de agentes de contraste, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o, en ocasiones, la ecografía con contraste (CEUS). En pacientes con cirrosis hepática u otros factores de alto riesgo, las lesiones hepáticas con características de imagen típicas pueden diagnosticarse como CHC sin necesidad de otros exámenes. Las lesiones hepáticas con características de imagen atípicas pueden requerir exámenes de imagen adicionales, seguimiento a lo largo del tiempo o análisis histopatológico con biopsia de la lesión (Figura 1) [4].

Se usan diversos sistemas de estadificación, como el American Joint Committee for Cancer staging, el sistema Okuda, el sistema Cancer of the Liver Italian Program y la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), siendo esta última la más común entre especialistas en CHC ya que incorpora factores del paciente, características del tumor y enfermedad hepática (Figura 2) [2]. La BCLC establece el pronóstico en cinco estadios que guían las opciones de tratamiento [5]:

- Pacientes BCLC-0. Etapa muy temprana.

Las decisiones pueden variar debido a factores que impiden ciertos tratamientos, recomendando técnicas como la ablación por radiofrecuencia (RF) o microondas (MW). Si estas no son viables, se puede considerar la resección quirúrgica o la quimioembolización transarterial (TACE). La radioembolización transarterial (TARE) y la radioterapia corporal estereotáctica también son opciones.

- Pacientes BCLC-A. Etapa temprana.

La resección y la ablación por RF ofrecen beneficios similares para CHC ≤ 2 cm. La ablación es menos efectiva para tumores mayores, por lo que se prefiere la resección. La MW es una opción para tumores ≤ 4 cm. Si el tumor es más grande pero no hay invasión vascular, se puede considerar la resección. Para tumores que exceden los 8-10 cm, se recomienda la TACE. La resección laparoscópica/robótica es menos invasiva y puede ser una alternativa en pacientes inicialmente seleccionados para ablación.

- Pacientes BCLC-B. Etapa intermedia.

Para ser candidatos a TACE, la función hepática debe estar bien preservada. Si no son candidatos para TACE, se considera la terapia sistémica.

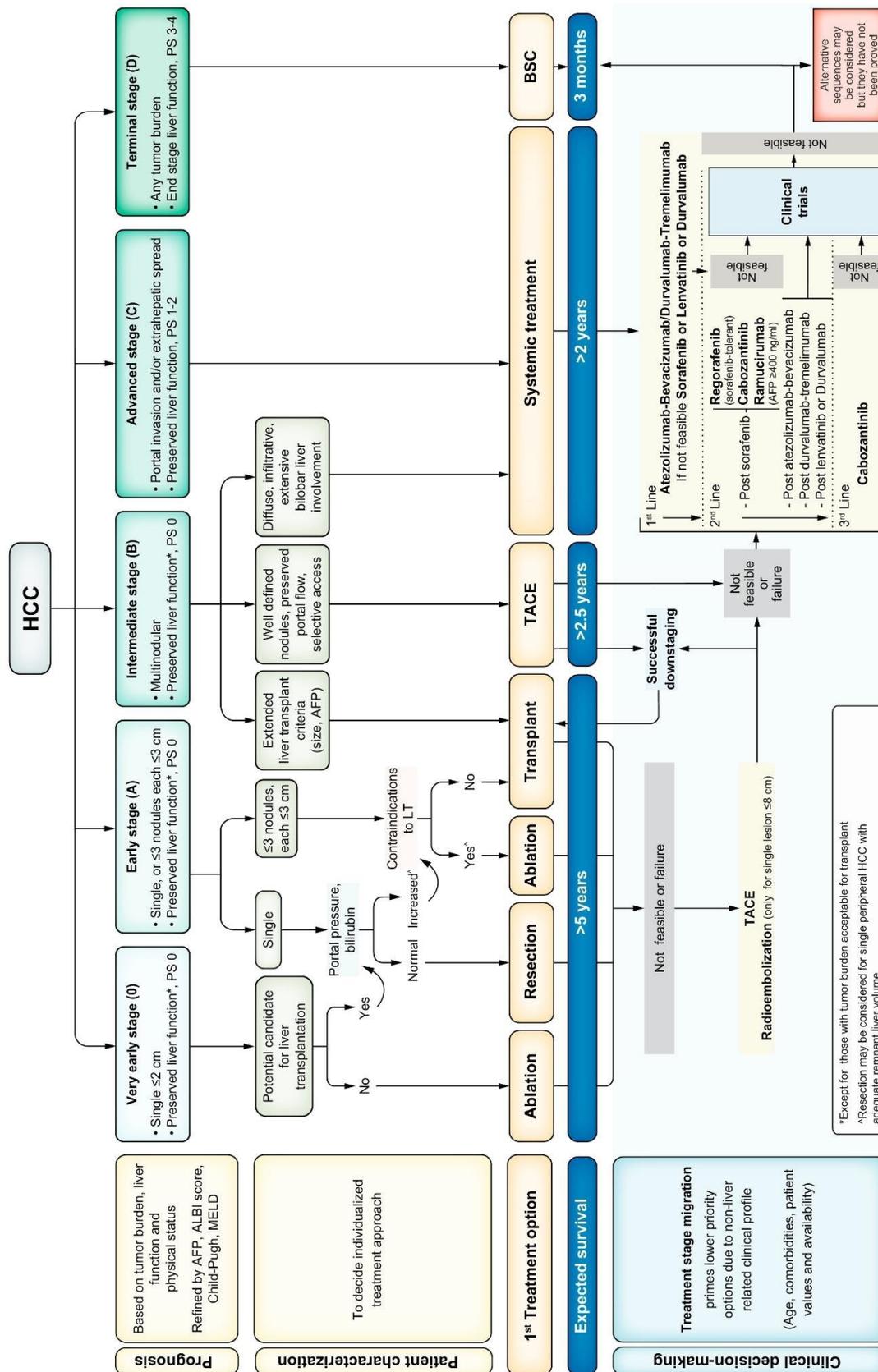


Figura 2. Estrategia de estadificación y tratamiento del BCLC en 2022 [5]. AFP: alfa-fetoproteína; ALBI: albúmina-bilirrubina; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: mejores cuidados de apoyo; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; TH: trasplante hepático; MELD: modelo de enfermedad hepática terminal; TACE: quimioembolización transarterial.

- Pacientes BCLC-C. Estadio avanzado.

En estos pacientes se prefiere el tratamiento con atezolizumab y bevacizumab, ofreciendo beneficios de supervivencia. Si no es viable, se considera sorafenib o lenvatinib. La TARE ha mostrado ser tan efectiva como sorafenib en pacientes con afectación hepática única.

- Pacientes BCLC-D. Etapa terminal.

En la etapa terminal del carcinoma hepatocelular, cuando los pacientes tienen síntomas graves o una función hepática muy deteriorada, el tratamiento no mejora la esperanza de vida. En estos casos, el enfoque se centra en aliviar los síntomas y brindar cuidados paliativos coordinados.

Según la propuesta del BCLC, la mediana de supervivencia esperada de los pacientes con CHC debe ser superior a 5 años, 2,5 años, 2 años y 3 meses para los BCLC 0/A, B, C y D, respectivamente [5].

Por lo tanto, las guías de manejo actuales del CHC se basan en un enfoque escalonado que prioriza las terapias tradicionales. Sin embargo, la inclusión de la radioembolización con itrio-90 (Y-90) como una opción estándar de tratamiento podría proporcionar una opción terapéutica que se adapte mejor a las necesidades de ciertos pacientes, especialmente aquellos que no son candidatos para tratamientos más invasivos o que han experimentado recaídas. Además, cada vez hay más pruebas que demuestran la eficacia de la radioembolización para el CHC en múltiples estadios del BCLC [6].

1.2. Microesferas de itrio-90.

La radioterapia intraarterial con itrio 90 (Y-90), también conocida como radioembolización, es una terapia mínimamente invasiva basada en un catéter que administra radiación interna a través de los vasos arteriales que alimentan los tumores (Figura 3). Esta tecnología aprovecha el doble suministro de sangre al hígado. El tejido hepático normal obtiene más del 70 % de su suministro de sangre a través del sistema portal, mientras que el tejido maligno lo recibe preferentemente del sistema arterial [7].

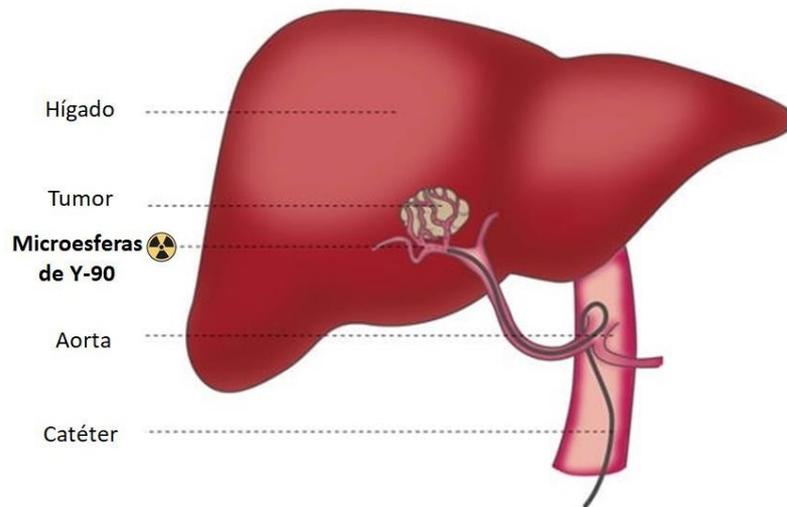


Figura 3. Representación esquemática de la deposición de microesferas de Y-90 en el tumor hepatocelular (figura original).

El Y-90 es un emisor β puro con una vida media física de 64,2 h, después de la cual el Y-90 se desintegra formando circonio estable. La energía media de la emisión β es de 0,9367 MeV, una penetración media en el tejido de 2,5 mm y una penetración máxima de 10 mm. Un gigabecquerel (27 mCi) de Y-90 por kilogramo de tejido proporciona una dosis de 50 Gy. La actividad específica es de 2500 Bq/microesfera en el momento de la calibración [7].

Debido a la frecuente presencia de derivación arteriovenosa en el CHC, existe el riesgo de que una cantidad excesiva de microesferas de Y-90 se desplace hacia los pulmones, ocasionando neumonitis inducida por la radiación. Por esta razón, se lleva a cabo una evaluación para detectar posibles derivaciones hacia los pulmones. Para ello la colocación del catéter se realiza en la arteria hepática derecha o izquierda, según el lado que requiera tratamiento, seguido por la administración de una dosis de macroagregados de albúmina (MAA) marcados con tecnecio-99 metaestable (Tc-99m). Posteriormente, se realiza una gammagrafía de perfusión mediante cámaras planares o una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) para determinar la fracción de derivación hacia los pulmones (LFS), calculando el cociente entre el recuento total en ambos pulmones y el total de recuentos hepáticos más los recuentos pulmonares [8]:

$$\% \text{ LFS} = \frac{\text{recuento en pulmones}}{\text{recuento en pulmones} + \text{recuento en hígado}} \cdot 100$$

Esta estimación con Tc-99m MAA asume una biodistribución similar en el cuerpo humano para el Tc-99m-MAA y las microesferas de Y-90 [9] ya que los MAA tienen un tamaño de 10-40 μm , similar al tamaño de las microesferas de Y-90. Es esencial llevar a cabo esta evaluación de derivación pulmonar antes de cada tratamiento. El porcentaje de derivación hepatopulmonar se determina a partir de una imagen planar de Tc-99m-MAA. El tratamiento con radioembolización está relativamente contraindicado en pacientes con una LSF superior al 20% o una exposición pulmonar estimada de más de 30 Gy [8].

La actividad que debe administrarse (GBq) se calcula una vez elegida la dosis deseada para el hígado teniendo en cuenta el shunt pulmonar calculado (LFS) y la masa diana en kg [10]:

$$\text{Actividad a administrar (GBq)} = \frac{\text{Dosis (Gy)} \cdot \text{Masa diana (kg)}}{50 \cdot (1 - \text{LFS})}$$

Normalmente se elige una dosis lobar de 100 a 140 Gy al compartimento hepático para determinar la actividad que se va a administrar, con dosis más bajas elegidas en pacientes con enfermedad hepática subyacente [10].

1.2.1. Eficacia y seguridad en ensayos clínicos.

La aprobación de las microesferas de Y-90 se basa en los hallazgos del ensayo retrospectivo LEGACY [11,12] así como la incorporación de la radioembolización al algoritmo de tratamiento del BCLC de 2022 [5]. El estudio LEGACY, un ensayo multicéntrico de un solo brazo se enfocó en pacientes con lesiones hepáticas solitarias irresecables de 8 cm o menos de tamaño. Los criterios de inclusión incluyeron: edad \geq 18 años, un tumor solitario con diámetro mayor \leq 8 cm, tratamiento con radioembolización hepática lobar o selectiva, cirrosis Child-Pugh A y una puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1. Mientras que los criterios de exclusión incluían: trasplante hepático (LT) o resección previa, tratamiento locorregional o sistémico previo, invasión vascular, metástasis extrahepáticas, ascitis clínicamente significativa o encefalopatía hepática. La mediana de edad de los 162 pacientes elegibles fue de 66 años, con un 17,9 % de pacientes de 75 años o más. La mayoría de los pacientes (60,5 %) tenían enfermedad BCLC-A y el 39,5 % BCLC-C. El

tamaño medio del tumor fue de 2,6 cm. Cuarenta y cinco pacientes no fueron evaluables debido a trasplante o resección, falta de imágenes confirmatorias, entre otras razones. Los pacientes recibieron una administración selectiva, lobular o mixta de microesferas de Y-90 en una dosis media para el volumen hepático perfundido de 410 Gy. La mayoría de los pacientes (80,2 %) recibieron una infusión, mientras que el resto recibió dos o más tratamientos [12].

En cuanto a la eficacia del ensayo LEGACY, los resultados mostraron que el 100 % de los pacientes evaluables obtuvieron una respuesta parcial (PR) o completa (CR). La mediana de la duración de la respuesta (DoR) fue de 11,8 meses, con un 76,1 % de DoR \geq 6 meses. A los 24 meses, la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) fue del 93,9 % y los resultados mostraron una supervivencia global (SG) de 3 años en pacientes con trasplante o resección tras administración de microesferas de Y-90 [12,13]. Respecto a la seguridad de la terapia, el 88,3 % de los pacientes presentaron efectos adversos. La mayoría de los efectos adversos ocurrieron dentro de los 60 días posteriores al tratamiento con microesferas de Y-90. La mayoría de los pacientes (68 %) con efectos adversos tuvieron eventos adversos leves. En general, los efectos más frecuentes fueron la fatiga, la disminución del recuento de linfocitos, el dolor abdominal, el aumento de la bilirrubina en sangre, las náuseas, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la disminución del recuento de plaquetas [12]. La mayoría de los efectos notificados no fueron de naturaleza grave, y se resolvieron sin intervención invasiva. Respecto a efectos adversos graves, sólo se registraron en 16 de 162 pacientes. Nueve de estos pacientes experimentaron 11 efectos adversos graves evaluados como posiblemente relacionados con las microesferas de Y-90. Estos efectos fueron vómitos y neumonía (3 pacientes cada uno), y dolor abdominal, ascitis y náuseas (2 pacientes cada uno). Ningún efecto adverso grave evaluado relacionado con las microesferas de Y-90 provocó la muerte de algún paciente [12,13].

2. HIPÓTESIS

Dado que el estudio LEGACY ha proporcionado evidencia prometedora sobre la eficacia y seguridad de las microesferas de Y-90 en pacientes con CHC, se plantea la hipótesis de que estos resultados serán respaldados y fortalecidos por nuestro estudio. Asimismo, se postula que los datos obtenidos permitirán valorar la reconsideración del tratamiento con microesferas de Y-90 en las guías de manejo del CHC, equiparándolo en efectividad y seguridad a las opciones terapéuticas más tradicionales, y mejorando la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal.

Determinar la eficacia, entendida como SG y SLP, y la seguridad a través de las reacciones adversas registradas de las microesferas de Y-90.

3.2. Objetivos secundarios.

- Comparar la SG y la SLP de los pacientes con CHC tratados con microesferas de Y-90 con el estudio LEGACY.
- Describir y analizar la SG y SLP en diferentes subgrupos de pacientes con CHC según el ECOG.
- Describir y analizar la seguridad de las microesferas de Y-90 a través de las reacciones adversas registradas (diarrea, náuseas, pancreatitis, úlceras gastrointestinales, neumonitis, leucopenia, trombocitopenia...) [13,14].

4. METODOLOGÍA.

4.1. Diseño del estudio.

Se diseña un estudio observacional retrospectivo unicéntrico.

4.2. Lugar y tiempo de ejecución.

El estudio se realizará en el servicio de Radiofarmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Área 1: Murcia Oeste) durante un período 1 año de investigación.

4.3. Sujetos.

4.3.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes adultos diagnosticados de CHC.
- Pacientes tratados con al menos una dosis de microesferas de Y-90

4.3.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes con otras enfermedades graves como enfermedades cardiovasculares graves, enfermedades autoinmunes descompensadas u otras neoplasias activas.
- Pacientes que muestren incapacidad para seguir el protocolo del estudio.

4.3.3. Tamaño muestral.

El estudio se realizará sobre un mínimo de 50 pacientes, habiéndose considerado un nivel de confianza del 95 %, una precisión del 5 % y un 10 % de posibles pérdidas, calculado con el programa informático Epidat 4.2 [15]. El reclutamiento de los pacientes se hará de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión, se incluirá a todos los pacientes tratados con microesferas de Y-90 en el período de tiempo establecido. Debido a la naturaleza del estudio observacional, este tamaño muestral se considera apropiado para realizar un estudio preliminar.

4.4. Variables a estudio y recogida de datos.

De cada paciente, mediante la revisión exhaustiva de su Historia Clínica a través del programa informático SELENE (ANEXO I), se recogen las siguientes variables:

- Edad en años al inicio del tratamiento.
- Puntuación del paciente en la escala ECOG [16]:
 - ECOG 0: El paciente no presenta ningún síntoma y puede llevar a cabo su trabajo y actividades diarias de manera normal.
 - ECOG 1: El paciente tiene síntomas que le impiden realizar trabajos pesados, pero puede desempeñarse normalmente en sus actividades cotidianas y trabajos ligeros. Solo se acuesta para dormir por la noche.
 - ECOG 2: El paciente no puede realizar ningún trabajo y debe permanecer en cama varias horas durante el día debido a los síntomas, pero no más del 50% del día. Aun así, puede atender la mayoría de sus necesidades personales por sí mismo.
 - ECOG 3: El paciente necesita estar en cama más de la mitad del día debido a los síntomas y requiere ayuda para la mayoría de las actividades diarias, como vestirse.
 - ECOG 4: El paciente está en cama todo el día y necesita asistencia para todas las actividades diarias, como la higiene personal, moverse en la cama y alimentarse
 - ECOG 5: Fallecido.
- Fecha de tratamiento.
- Fecha de progresión de la enfermedad.
- Fecha de fallecimiento.
- Dosis administrada en Megabequerelios (MBq).
- Radiación recibida en órganos (milisiverts): pulmón e hígado
- Nivel de bilirrubina previo al tratamiento en mg/dl.
- Nivel de bilirrubina tras finalizar el tratamiento en mg/dl.
- ALT previa al tratamiento en U/L.
- ALT tras finalizar el tratamiento en U/L
- AST previa al tratamiento en U/L.

- AST tras finalizar el tratamiento en U/L.
- Albúmina previa al tratamiento en g/dL.
- Albúmina tras finalizar el tratamiento en g/dL.
- Leucocitos en términos de células por microlitro de sangre previos al tratamiento
- Leucocitos en términos de células por microlitro de sangre tras el tratamiento
- Plaquetas en términos de cantidad por microlitro de sangre previas al tratamiento
- Plaquetas en términos de cantidad por microlitro de sangre tras el tratamiento
- Número de metástasis previo al tratamiento: se determinará mediante TC, RM tomografía por emisión de positrones (PET).
- Número de metástasis tras finalizar el tratamiento: se determinará mediante TC, RM, PET.
- Reacciones adversas clasificadas de la siguiente manera: biliares, pulmonares, gastrointestinales, hematológicas y otras.
- Tamaño del tumor hepático previo al tratamiento: se determinará mediante ultrasonido, TC o RM.
- Tamaño del tumor hepático tras finalizar el tratamiento: se determinará mediante ultrasonido, TC o RM.

Todas estas variables de los pacientes se registrarán en una base de datos diseñada en formato Excel. Además, se calculan e incluyen las siguientes variables:

- SLP: tiempo en meses desde el inicio del tratamiento hasta el inicio de la progresión de la enfermedad. Considerándose progresión la aparición de nuevas metástasis y/o aumento del tamaño del tumor y/o deterioro de la función hepática (aumento bilirrubina, AST, ALT y/o disminución de albúmina) [14,17]. Se calculará mediante la diferencia entre la fecha de progresión de la enfermedad y la fecha de inicio de tratamiento.
- SG: tiempo en meses de supervivencia desde el inicio del tratamiento. Se calculará mediante la diferencia entre la fecha de fallecimiento y la fecha de inicio del tratamiento.

4.5. Análisis de datos.

El análisis de datos se llevará a cabo utilizando el software estadístico IBM-SPSS Statistics versión 29.0.0.0 (Armonk, NY, USA) [18]. Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables recopiladas, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas, y frecuencias para variables categóricas. Se examinarán las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como las dosis administradas de microesferas de Y-90 y la radiación recibida en órganos. En cuanto a las variables cuantitativas, si siguen una distribución normal, se describirán utilizando la media y la desviación estándar. Por otro lado, si las variables no siguen una distribución normal, se utilizará la mediana junto con los percentiles 25 y 75 para su descripción [19,20].

Para determinar qué tipo de distribución siguen las variables y verificar su normalidad, se emplearán las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Asimismo, para evaluar las diferencias en la distribución de las variables cualitativas, se utilizará el test chi-cuadrado. En casos donde las frecuencias esperadas sean menores a 5, se utilizará la prueba exacta de Fisher [20].

Para evaluar la efectividad y seguridad de las microesferas de Y-90, se calcularán las tasas de SG y de SLP utilizando el método de Kaplan-Meier [21], y se compararán con los resultados del estudio LEGACY mediante análisis de supervivencia.

En lo que respecta a las diferencias entre variables cuantitativas, se utilizará la prueba de T-Student si la distribución es normal. En caso contrario, si la distribución no es normal, se aplicará el test de U Mann-Whitney para determinar el grado de significación entre ellas [20].

Se realizarán análisis de regresión para determinar la asociación entre variables independientes (como dosis administrada, radiación recibida en órganos, entre otros) y las variables dependientes de interés (SG y SLP). Además, se llevará a cabo un análisis de subgrupos para evaluar la SG y SLP en diferentes categorías de pacientes según la escala ECOG y otros criterios clínicos relevantes [20].

La seguridad de las microesferas de Y-90 se evaluará mediante la incidencia de las

reacciones adversas registradas. Se utilizarán pruebas estadísticas adecuadas para comparar las tasas de eventos adversos entre los diferentes grupos de pacientes y para analizar la asociación entre las variables clínicas y la ocurrencia de reacciones adversas [20].

Los resultados se presentarán de manera clara y concisa, utilizando tablas y gráficos según corresponda, y se interpretarán en el contexto de la literatura existente y los hallazgos de los ensayos clínicos previos.

4.6. Dificultades y limitaciones.

Una de las limitaciones principales radica en el tamaño de la muestra. Aunque se ha calculado un tamaño muestral adecuado para un estudio preliminar, es importante reconocer que el número de pacientes podría no ser suficiente para detectar diferencias significativas en todas las variables de interés, especialmente en subgrupos específicos de pacientes. Además, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, existe el riesgo inherente de sesgos de selección y de información [22]. Los datos utilizados serán recopilados de historias clínicas, lo que podría dar lugar a registros incompletos o mal documentados, afectando potencialmente la validez de los resultados. Asimismo, a pesar de haber considerado un margen del 10 % para posibles pérdidas de información, podría haber pacientes que no completaron el seguimiento adecuadamente, lo que puede sesgar los resultados.

Otra limitación importante está relacionada con la variabilidad en el tratamiento. Es posible que los pacientes incluidos en el estudio reciban diferentes dosis de microesferas de Y-90, lo cual puede influir en los resultados observados en términos de eficacia y seguridad. Además, las variaciones en otros tratamientos previos o concomitantes también podrían impactar en los resultados.

El periodo de estudio también es una limitación a considerar. Los datos recopilados abarca 2.3 años desde enero de 2022 hasta mayo de 2024, lo que implica que pueden producirse cambios en los protocolos de tratamiento, enfoques clínicos o tecnologías disponibles a lo largo de este tiempo, potencialmente influyendo en los resultados del

estudio.

Al ser un estudio observacional retrospectivo, también se carece de un grupo control para realizar comparaciones directas con pacientes que no hayan recibido tratamiento con microesferas de Y-90. Esta falta de control puede afectar la interpretación de los resultados en términos de la efectividad y seguridad del tratamiento. Es importante mencionar que la interpretación de datos clínicos, como los relacionados con la función hepática (bilirrubina, AST, ALT, albúmina), puede ser compleja debido a la variabilidad interindividual y a la presencia de otros factores que podrían influir en estos marcadores. Los resultados que se obtendrán en este estudio provienen de un único centro hospitalario, lo que puede limitar la generalización de los mismos a otras poblaciones o entornos clínicos. Además, las reacciones adversas registradas podrían estar subestimadas si no se reportaron adecuadamente en las historias clínicas.

Finalmente, las pruebas estadísticas utilizadas en el análisis de los datos también tienen sus propias limitaciones, como la asunción de normalidad en la prueba de T-Student o la sensibilidad a la distribución en el test de U Mann-Whitney [23].

En resumen, estas limitaciones y dificultades deben ser tenidas en cuenta al interpretar los resultados del estudio. Además, sugieren áreas para futuras investigaciones que podrían abordar estas limitaciones de manera más exhaustiva.

5. ASPECTOS ÉTICOS.

Actualmente se dispone del Código de Investigación Responsable (COIR): TFM.MMC.MVM.ABJ.240113 proporcionado por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación del Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche (ANEXO I).

Se solicitará al Comité la exención del consentimiento informado (ANEXO II y III) ya que se trata de un estudio retrospectivo que no supone riesgos para la salud del paciente ni requiere de entrevista personal.

El protocolo de la investigación se enviará previamente al Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia para su aprobación antes de comenzar el estudio. Durante el estudio se proporcionará información del control del mismo al Comité y no se realizará ninguna actividad sin que estas sean autorizadas previamente por este.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se llevará a cabo de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007 de desarrollo de esta. Los documentos generados durante el estudio y la base de datos serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros. Se evitará el uso de datos que pudieran permitir la identificación de los pacientes.

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1964 actualizada en la Asamblea General de Brasil en 2013.

6. PLAN DE TRABAJO.

Se seguirá un cronograma de trabajo estipulado para 1 año, dividido en 4 fases tal y como se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Cronograma del plan de trabajo.

Fase	Actividades/Tareas	Participantes	Trimestre
I	<ul style="list-style-type: none">- Revisión bibliográfica.- Presentación proyecto al Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm).- Elaboración de una hoja de cálculo para la recogida de datos.	A. Blesa Jiménez	1º trimestre
II	<ul style="list-style-type: none">- Reclutamiento de pacientes.- Revisión de las historias clínicas de los pacientes con el programa informático del hospital SELENE- Registro de las variables de interés	A. Blesa Jiménez Médicos especialistas en medicina nuclear	2º trimestre
III	<ul style="list-style-type: none">- Estadística de los datos y evaluación de los resultados.	A. Blesa Jiménez Investigadores colaboradores	3º trimestre
IV	<ul style="list-style-type: none">- Presentación y redacción de los resultados para su valoración científica.- Elaboración de una memoria- Envío de la memoria a revistas y congresos de interés con el mayor impacto posible.	A. Blesa Jiménez	4º trimestre

7. PRESUPUESTO.

En este estudio, al tratarse de un diseño retrospectivo, se llevará a cabo una revisión de los datos ya existentes, lo cual no implicará ningún coste adicional, dado que no se modificará el proceso ni se agregarán pruebas adicionales. Además, el Servicio de Radiofarmacia y el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia cuentan con la infraestructura física y el soporte informático necesarios para llevar a cabo el estudio de manera eficiente.

Los únicos gastos que podrían surgir y requerir financiación son los relacionados con la difusión de los resultados. Esto se debe a que se tiene previsto compartir los hallazgos en congresos nacionales y/o internacionales, así como en revistas científicas de relevancia en el campo (Tabla 2).

Tabla 2. Presupuesto para difusión.

Concepto	Costo (euros)
Personal	0
Material fungible	0
Publicación	
Tarifas de publicación en revistas científicas	3000
Presentación en Congresos y Eventos Científicos	
Inscripción en congresos (nacional e internacional)	2000
Gastos de viaje y alojamiento para presentación en congresos	3500
TOTAL	8500

8. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS ESPERADOS.

8.1. Relevancia clínica.

La relevancia clínica de este estudio radica en la evaluación de la efectividad y seguridad de las microesferas de Y-90 en pacientes con CHC. Se espera que los resultados obtenidos contribuyan significativamente al cuerpo de conocimientos existentes sobre esta terapia, especialmente en el contexto de pacientes con CHC no resecable.

Los resultados esperados proporcionarán información crucial sobre la SG y la SLP de los pacientes tratados con microesferas de Y-90 que contribuirán con evidencia científica sólida que respalde la reconsideración del tratamiento con microesferas de Y-90 en las guías de manejo del CHC, equiparándolo en efectividad y seguridad a las opciones terapéuticas más tradicionales. Al hacerlo, se puede plantear expandir la utilidad de la radioembolización con microesferas de Y-90 en un futuro, modificando la toma de decisiones clínicas y mejorando la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes, particularmente de aquellos que no son candidatos para la resección quirúrgica u otras opciones de tratamiento. Además, se espera que este estudio arroje luz sobre la seguridad de las microesferas de Y-90, incluyendo la evaluación de posibles efectos adversos y su impacto en los parámetros hepáticos, como la bilirrubina, las enzimas hepáticas (ALT y AST) y los niveles de albúmina.

8.2. Recomendaciones para futuras investigaciones.

Para obtener una comprensión más profunda de la eficacia y seguridad relativas sería beneficioso realizar estudios prospectivos aleatorizados que comparen directamente las microesferas de Y-90 con otras modalidades de tratamiento, como la TACE [24].

Por otro lado, dado que el CHC es una enfermedad crónica con riesgo de recurrencia, es esencial realizar estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar la durabilidad de la respuesta al tratamiento con microesferas de Y-90 y su impacto en la supervivencia a largo plazo. Además, considerando la complejidad y la variedad de casos de CHC, se recomienda la posibilidad de realizar estudios multicéntricos para disponer de un mayor tamaño muestral. Un estudio multicéntrico permitiría incluir a pacientes de diferentes

centros médicos, aumentando la diversidad de la población estudiada y mejorando la generalización de los resultados. Esto proporcionaría una visión más amplia y representativa de la eficacia y seguridad de las microesferas de Y-90 en diferentes contextos clínicos y geográficos.

9. CONTRIBUCIÓN DEL ALUMNO

La elaboración de este proyecto ha sido realizada por parte del alumno que lo presenta, bajo la supervisión del tutor. Se incluyen entre las actividades realizadas la búsqueda bibliográfica, con una lectura crítica y la elaboración del diseño del estudio.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Kinsey E, Lee HM. Management of Hepatocellular Carcinoma in 2024: The Multidisciplinary Paradigm in an Evolving Treatment Landscape. *Cancers (Basel)*. 2024;16(3):1-23.
2. Farasati Far B, Rabie D, Hemati P, Fooladpanjeh P, Faal Hamedanchi N, Broomand Lomer N, et al. Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Review of New Advances with Focus on Targeted Therapy and Immunotherapy. *Livers*. 2023;3:121-160.
3. Reig M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2020;156(9):463-476.
4. Cannella R, Zins M, Brancatelli G. ESR Essentials: diagnosis of hepatocellular carcinoma—practice recommendations by ESGAR. *Eur Radiol*. 2024;34:2127–2139.
5. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-693.
6. Mastria EM, Lokken RP, Lehrman ED. Radioembolization in the Treatment of Primary Liver Cancer. En: Fong Y, Covey A, Ahmed M, Kessler J, Iannitti DA, Dupuy DE, editores. *Interventional Oncology*. Cham: Springer; 2023. p. 122-1.
7. Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind J-FH. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. Department of Interventional Radiology, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI, USA. 2003;S223-9.
8. Narsinh KH, Van Buskirk M, Kennedy AS, Suhail M, Alsaikhan N, Hoh CK, et al. Hepatopulmonary shunting: A prognostic indicator of survival in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma treated with 90Y radioembolization. *Radiology*. 2017;282(1):281-8.
9. Zhang Q, Lee KS, Talenfeld AD, Spincemaille P, Prince MR, Wang Y. Prediction of Lung Shunt Fraction for Yttrium-90 Treatment of Hepatic Tumors Using Dynamic Contrast Enhanced MRI with Quantitative Perfusion Processing. *Tomography*. 2022; 8(6):2687-2697.
10. Westcott MA, Coldwell DM, Liu DM, Zikria JF. The development, commercialization, and clinical context of yttrium-90 radiolabeled resin and glass microspheres. *Adv Radiat Oncol*. 2016;1(4):351-364.

11. American T, Hospital M. Boston Scientific Receives FDA Approval for TheraSphere™ Y-90 Glass Microspheres. Bost Sci Press Release. 2021;20-1.
12. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology*. 2021;74(5):2342-52.
13. Sientra/FDA. Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED). US Food Drug Adm. 2011;39.
14. Ahsun R, Rafia A, Riad S. Side Effects of Yttrium-90 Radioembolization. *Front Oncol*. 2014;4:198.
15. Hervada Vidal X, Santiago Pérez MI, Vázquez Fernández E, Castillo Salgado C, Loyola Elizondo E, Silva Ayçaguer LC. Epidat 3.0 programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:277-80.
16. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6).
17. Lee I-C, Chen Y-T, Chao Y, Huo T-I, Li C-P, Su C-W, et al. Determinants of survival after sorafenib failure in patients with BCLC-C hepatocellular carcinoma in real-world practice. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(14).
18. IBM Corp. IBM SPSS Statistics Versión 29.0.0.0. 2023.
19. Cooksey RW. Descriptive Statistics for Summarising Data. *Illustrating Statistical Procedures: Finding Meaning in Quantitative Data*. 2020. p. 61-139.
20. Moncho Vasallo J, Maciá Soler L. *Estadística aplicada a las ciencias de la salud*. 2a ed. Editorial; 2021.
21. Van Thai N, Think NT, Ky TD, Bang MH, Giang DT, Ha LN, et al. Efficacy and safety of selective internal radiation therapy with yttrium-90 for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):216.
22. Hammer GP, du Prel J-B, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(41):664-8.
23. Rochon J, Gondan M, Kieser M. To test or not to test: Preliminary assessment of normality when comparing two independent samples. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:81.

24. Kim MA, Jang H, Choi NR, Nam JY, Lee Y Bin, Cho EJ, et al. Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:1565-77.

11. ANEXOS.

❖ ANEXO I

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Título del proyecto:	Eficacia y seguridad de la radioembolización con itrio-90 para el tratamiento del carcinoma hepatocelular
Versión y fecha:	Versión 1.0 de 12 de abril de 2024.
Investigador principal:	A. Blesa Jiménez
Servicio:	Radiofarmacia.
Centro:	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Datos sociodemográficos

Fecha de nacimiento:

Edad en el momento del tratamiento (años):

Datos Clínicos y diagnósticos

Nº de Histori Clínica:

Diagnóstico:

ECOG:

Dosis administrada en MBq:

Radiación total recibida en órganos (milisiverts)

- Pulmón:
- Hígado:

Nivel de bilirrubina previo al tratamiento (mg/dl)

Nivel de bilirrubina tras finalizar el tratamiento (mg/dl)

ALT previa al tratamiento (U/L)

ALT tras finalizar el tratamiento (U/L)

AST previa al tratamiento (U/L)

AST tras finalizar el tratamiento (U/L)

Albúmina previa al tratamiento (g/dL)

Albúmina tras finalizar el tratamiento (g/dL)

Leucocitos previos al tratamiento (leucocitos/ul)

Leucocitos tras el tratamiento (leucocitos/ul)

Plaquetas previas al tratamiento (plaquetas/ul)

Plaquetas tras el tratamiento (plaquetas/ul)

Número de metástasis previo al tratamiento:

Número de metástasis tras finalizar el tratamiento:

Reacciones adversas biliares

Reacciones adversas pulmonares

Reacciones adversas gastrointestinales

Reacciones adversas hematológicas

Otras reacciones adversas

Tamaño del tumor hepático previo al tratamiento

Tamaño del tumor hepático tras finalizar el tratamiento

SLP:

SG:

❖ ANEXO II



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 17/01/2024

Nombre del tutor/a	Montserrat Varea Morcillo
Nombre del alumno/a	Andrea Blesa Jiménez
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Eficacia y seguridad de la radioembolización con itrio-90 para el tratamiento del carcinoma hepatocelular
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240113092551
Código de autorización COIR	TFM.MMC.MVM.ABJ.240113
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Eficacia y seguridad de la radioembolización con itrio-90 para el tratamiento del carcinoma hepatocelular** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: “TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)”, habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad. Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



❖ ANEXO III

SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio de Referencia:

Título: “Eficacia y seguridad de la radioembolización con itrio-90 para el tratamiento del carcinoma hepatocelular”.

Código de protocolo: (si aplica)

Promotor: (si aplica)

Persona Investigadora Principal: Andrea Blesa Jiménez

Investigadores colaboradores: (si aplica)

Servicio de: Radiofarmacia.

Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

D./Dña. Andrea Blesa Jimenez con domicilio en, teléfono:

, Fax:

, Correo

electrónico:

EXPONE:

Que desea llevar a cabo el proyecto de investigación referenciado en el encabezamiento utilizando datos de pacientes de registros clínicos.

A continuación, se exponen las opciones más frecuentes para seleccionar por el investigador. (Borrar la opción que NO proceda o incluir una nueva justificada).

OPCIÓN 2

Que el diseño del estudio no implica riesgos para los participantes.

Que es un estudio retrospectivo y abarca un periodo de 1 año y resulta prácticamente imposible recoger los consentimientos informados de todos los sujetos del estudio; por lo que el requisito de consentimiento individual haría impracticable la realización del estudio.

Breve explicación que personalice la exención del CI:

Que adjunta una Declaración de cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de datos de datos de carácter personal.

SOLICITA:

La exención de solicitar el consentimiento informado a los pacientes incluidos en este estudio para la realización del proyecto de investigación.

En Murcia, a de de 2024.

Fdo.: D./Dña. Andrea Blesa Jiménez

Investigador/a Principal

❖ ANEXO IV

**DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR DE CUMPLIMIENTO DE LA LEY
ORGÁNICA 3/2018 DE PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER
PERSONAL**

Estudio de Referencia:

Título: “Eficacia y seguridad de la radioembolización con itrio-90 para el tratamiento del carcinoma hepatocelular”.

Código de protocolo: (si aplica)

Promotor: (si aplica)

Persona Investigadora Principal: Andrea Blesa Jiménez.

Investigadores colaboradores: (si aplica)

Servicio de: Radiofarmacia

Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

D./Dña. Andrea Blesa Jiménez para su participación en el estudio de referencia, hace constar:

Que en el tratamiento de los datos de los pacientes que se generen en el desarrollo del citado estudio, se cumple la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos de Carácter Personal y su normativa de desarrollo.

En Murcia, a de de 2024.

Fdo.: D./Dña. Andrea Blesa Jiménez

Investigador/a Principal