

Hospital de Bellvitge.
Universidad de Barcelona.

La quimioembolización en el tratamiento del hepatocarcinoma

Figueras, J.; Valls, C.; Pamies, J. J.; Benasco, C.; Sancho, C.; Rafecas, A.; Domínguez, J.; Torras, J.; Fabregat, J.; Baliellas, C.; Montaña, X. y Jaurrieta, E.

SUMMARY

Transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol and adriamycin was performed in 46 patients with hepatocellular carcinoma (HCC). In 27, this procedure was followed by selective arterial embolization using gelatin sponge particles. Surgical resection was carried out in 5 cases and 13 patients were transplanted (OLT). The aim of the study was to analyze the survival and degree of tumor necrosis.

In the nonsurgical group the overall survival was 67% after 24 months in the OKUDA I stage, 31% after 20 months in the OKUDA II stage and 25% after 6 months in the OKUDA III stage. For the patients who underwent surgery, survival was 38% after 20 months in 5 patients who were resected and 72% after 24 months in 13 patients who were transplanted.

Transcatheter arterial chemoembolization improves survival in patients who are not operated on, and can be used as a complementary treatment for patients who undergo surgery. A full tumor necrosis was observed in well encapsulated tumors.

KEY WORDS: Hepatocellular, carcinoma, hepatoma, liver, chemotherapy, human, surgery.

Figueras, J.; Valls, C.; Pamies, J. J.; Benasco, C.; Sancho, C.; Rafecas, A.; Domínguez, J.; Torras, J.; Fabregat, J.; Baliellas, C.; Montaña, X. y Jaurrieta, E. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Rev Esp Enf Digest.* 1993, 83, 21-25.

RESUMEN

Presentamos una serie de 46 pacientes, a los cuales se les aplicó quimioterapia intraarterial con lipiodol y adriamicina, 27 de ellos con embolización arterial mediante partículas de fibrina, dentro de un tratamiento pluridisciplinario del hepatocarcinoma (HCC). Cinco pacientes posteriormente fueron resecados y a 13 se les practicó un trasplante de hígado ortotópico (THO). El objetivo de este trabajo es analizar la supervivencia y el grado de necrosis tumoral.

La supervivencia global del grupo no operado osciló entre el 67% a los 24 meses en el grado OKUDA I, el 31% a los 20 meses en el OKUDA II y el 25% a los 6 meses en el OKU-

DA III. En los pacientes quirúrgicos, la supervivencia fue del 38% a los 20 meses en los resecados y del 72% a los 24 meses en los trasplantados.

La quimioterapia intraarterial mejora la supervivencia del HCC en los pacientes no operados y puede ser utilizada como tratamiento coadyuvante en los pacientes quirúrgicos. El grado de necrosis tumoral suele ser completa en los tumores bien encapsulados.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma hepatocelular, hepatoma, hígado, quimioterapia, humano, cirugía.

INTRODUCCION

El hepatocarcinoma (HCC), es un tumor frecuente en el área mediterránea (incidencia en pacientes mayores de 35 años de 20-25 por cada 100.000 hab.) (1, 2). Actualmente, la cirugía es el único tratamiento curativo (3), pero desafortunadamente, en nuestro medio, la mayoría de HCC asientan sobre hígados cirróticos (92,8%) (4), que toleran mal cualquier tipo de resección quirúrgica (5).

En el año 1985 Okuda (6), estudió 600 pacientes afectados de HCC y estableció que este tumor, dejado a su libre evolución, tiene un pronóstico rápidamente fatal, con una supervivencia media de 0,7 meses para los casos más avanzados y de 8,1 meses para los diagnosticados más tempranamente y con función hepática más conservada.

Se han intentado tratamientos alternativos del HCC como la ligadura quirúrgica de la arteria hepática, con resultados variables debido a repermeabilizaciones frecuentes. Entre los citostáticos, uno de los más útiles es la adriamicina, pero las dosis terapéuticas por vía endovenosa son tóxicas para el miocardio.

En el año 1983 Nakakuma y cols. (7), descubrió de forma accidental que un medio de contraste oleoso utilizado en la linfografía, el lipiodol (etil éster de ac. grasos del aceite de semilla de adormidera), quedaba retenido en el tejido neoplásico hepático por un período de tiempo prolongado cuando se administraba a través de la arteria hepática. También en 1983, Konno y cols. (8), iniciaron la quimioterapia dirigida (QL) con lipiodol, consiguiéndose una acción citostática

selectiva sobre el tumor sin los efectos colaterales sistémicos indeseables. A su vez, la inyección de partículas de fibrina en la arteria hepática tendría un efecto similar a la ligadura quirúrgica, pero siendo sus efectos más duraderos (9, 10).

El objetivo de este trabajo, es analizar los resultados iniciales de un tratamiento pluridisciplinario de los HCC que incluye la asociación de ambas técnicas (utilizando la adriamicina como citostático) y el tratamiento quirúrgico: resección o trasplante (THO) y estudiar su efecto sobre la supervivencia y el grado de necrosis en los tumores resecados.

MATERIAL Y METODOS

Desde febrero de 1990 hasta mayo de 1992, 46 pacientes afectados de HCC entraron en protocolo. En tres de ellos no se pudo cateterizar el tronco celíaco por dificultades técnicas, en los 43 restantes se realizó la inyección de lipiodol más adriamicina (QL). En 27 de ellos, además, se embolizó la arteria hepática mediante partículas de fibrina (QE), en los 16 restantes se contraindicó por presentar éstos trombosis portal, insuficiencia hepática avanzada o ser candidatos a cirugía (aunque posteriormente se desestimó esta última contraindicación).

De los 43 pacientes, tras este primer tratamiento, 18 fueron intervenidos quirúrgicamente y de los 25 restantes, 5 recibieron dos o más sesiones de quimioterapia dirigida, separadas por intervalos de 3 a 6 meses (tabla I).

En 35 de nuestros enfermos (81%) el tumor asentaba sobre una hepatopatía crónica. La relación hombres/mujeres era de 35/8. La alfafetoproteína era superior a 500 u/l en un 34% de los casos.

Seguindo la clasificación de Okuda (6), había 18 pacientes grado I (47%), 15 grado II (40%) y 5 grado III (13%) (tabla II).

46 pacientes	3 fallo técnico	9 cirugía	
		16 QL	
	43	7 no cirugía	2 otro tto.QL
		9 cirugía	
	27 QE		
	18 no cirugía	3 otro tto.QE	

QL: Quimiolipiodol (lipiodol+adriamicina).
QE: Quimioembolización (lipiodol+adriamicina+fibrina).

TABLA II
Clasificación de OKUDA (5)

Albúmina	<3 gr/dl	1 p.
Bilirrubina	>3 mg/dl	1 p.
Ascitis		1 p.
Tumor superior 50% volumen hepático		1 p.
OKUDA I	0 p.	
OKUDA II	1-2 p.	
OKUDA III	3-4 p.	

Entre los pacientes no intervenidos, 6 enfermos no tenían hepatopatía previa. De los 16 pacientes con cirrosis, 7 estaban en el estadio A de Child-Pough, 7 estadio B y 2 estadio C.

Los resultados de la arteriografía convencional demostraron un tumor hipervascular en 41 casos (95%), en un caso era hipovascular y en otro caso no era visible. La vena porta estaba trombosada en 4 pacientes y en dos casos el flujo portal estaba invertido.

La dosis de adriamicina, dependiendo del tamaño del tumor fue de 44 mg \pm 9 mg, la dosis de lipiodol fue de 7 ml \pm 2 mg.

La inyección de QL fue selectiva sobre una rama de la arteria hepática derecha o izquierda en 5 pacientes (12%), sobre la arteria hepática derecha o izquierda en 23 (53%) y fue total sobre el tronco de la arteria hepática común a 12 pacientes (28%).

Tras la quimioterapia dirigida, estos pacientes fueron controlados, determinándose la temperatura diariamente, transaminasas y bilirrubina cada 3 días.

Se practicó tomografía computarizada tras lipiodol (TCL) en 41 de los 43 pacientes entre 1-30 días (\bar{X} 10,6 días) después del procedimiento angiográfico. El examen se realizó sin la administración de contraste endovenoso, obteniéndose cortes consecutivos de 10 mm de espesor cada 10-15 mm desde las bases pulmonares hasta el límite inferior del hígado.

Los hallazgos radiológicos valorados fueron el número y localización de las lesiones tumorales, el patrón de captación tumoral y la existencia de captación parenquimatosa. En los controles evolutivos, también se valoró las variaciones en el tamaño de las lesiones.

Se realizó una determinación de alfafetoproteína cada 30 días. Finalmente, teniendo en cuenta los hallazgos del TCL y si la enfermedad estaba localizada, se realizó tratamiento quirúrgico si se consideraba oportuno.

A la hora de evaluar los resultados clínicos se han tenido en cuenta cinco parámetros: supervivencia del enfermo, valorando si había recibido cirugía o si la quimioterapia dirigida había sido el único tratamiento, diagnóstico de la extensión tumoral, la evolución del diámetro del tumor, la evolución de la alfafetoproteína y cuando se dispuso de ello, la histología del tumor.

Para el cálculo de la supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Para valorar la tolerancia clínica de la quimioterapia dirigida es importante si la administración de lipiodol fue seguida de embolización mediante partículas de fibrina (tabla III), siendo mejor tolerada la QL que la QE. Las cifras de transaminasas ALT/AST aumentaron 2,4 veces sobre las cifras previas y la bilirrubina aumentó 1,5 veces.

En cuanto a la supervivencia, en los pacientes que se les realizó trasplante hepático la supervivencia actuarial a los 24 meses fue del 72% y a los que se les realizó resección hepática la supervivencia a los 20 meses fue del 38%, si bien en este grupo sólo contamos con 5 pacientes (fig. 1).

En los enfermos que no fueron intervenidos quirúrgicamente, la supervivencia actuarial a los 24 meses fue del 67%, en el grado I de Okuda, del 31% a los 20 meses en el grado II de Okuda, y del 25% a los 6 meses en el grado III de Okuda, en cuyo grupo habían fallecido todos a los 8 meses (fig. 2).

La supervivencia se correlacionó también con el grado de funcionalismo hepático (fig. 3).

En el apartado de las complicaciones, cabe destacar una muerte por fallo hepático precoz en el paciente que presentaba flujo portal invertido, y una necrosis hepática fulminante, no existiendo más complicaciones directamente implicadas.

Han fallecido 15 de los 43 pacientes tratados: 2 postoperatorios inmediatos, uno de ellos por sepsis y fallo de sutura digestiva en un paciente a quien se le practicó una hepatectomía derecha y una desconexión azygos portal por HCC, sobre cirrosis con antecedentes de HDA por varices, y el otro tras THO por hemorragia masiva tras biopsia hepática. En el postoperatorio tardío dos pacientes fallecieron por metástasis a los 4 meses después del THO y 11 meses después de la hepatectomía, y un fallecimiento por pancreatitis aguda necrohemorrágica a los 16 meses del THO.

De los 25 no quirúrgicos, 3 fallecieron por HDA a los 2, 4 y 16 meses, respectivamente. Cinco murieron por evolución de su enfermedad hepática de base entre el primer y noveno mes y hubo 2 muertes por fallo hepático precoz, ya comentadas anteriormente.

En los 20 pacientes, en los cuales hemos dispuesto del tumor, para histología, en 10 se observó una necrosis total del tumor que previamente había sido diagnosticado mediante biopsia quirúrgica o por aspiración con aguja fina. Dos tumores presentaban una necrosis casi total que abarcaba entre el 80 y el 95% del tumor, 7 presentaban una necrosis parcial de alrededor del 10% y en un paciente no había necrosis.

En 11/30 pacientes (37%), que han podido ser seguidos por TAC tras la quimioembolización, hemos objetivado una disminución del tamaño tumoral superior al 25% del diámetro inicial.

En los 13/30 pacientes que tenían elevada la alfafetoproteína (34%) y que fueron seguidos tras el tratamiento con determinaciones seriadas, se observó en la mitad de los casos (6 pacientes) una disminución de ésta con una media de 8.816 a 2.328 u/l. En los restantes hubo un aumento en 6 casos y 1 fue intervenido antes de realizar una determinación de alfafetoproteína post QE.

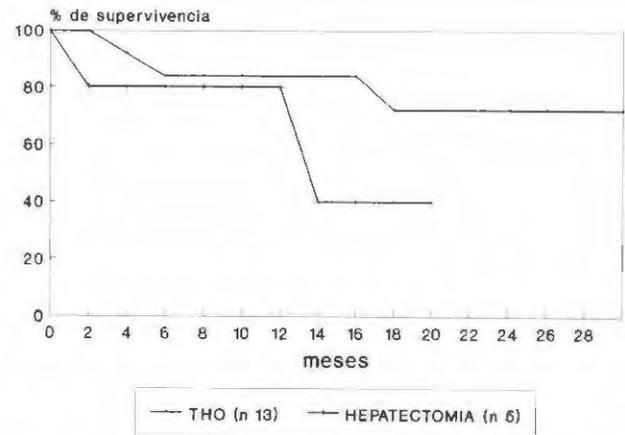


FIG. 1.—Curva de supervivencia actuarial (Kaplan Meier) de los pacientes operados divididos en resección parcial y trasplante hepático (THO).

	Buena	Regular	Mala
QL	13/16 (81%)	3/16 (19%)	—/16 (0%)
QE	12/29 (41%)	11/29 (38%)	6/29 (21%)

QL: Quimiolipiodol (lipiodol+adriamicina).

QE: Quimioembolización (lipiodol+adriamicina+fibrina).

DISCUSION

En general la quimioterapia dirigida fue bien tolerada y la sintomatología (fiebre y dolor), fue más moderada que en otros trabajos (11), que presentan frecuencia de síntomas entre el 80-96% de los pacientes. No ha habido ningún caso de insu-

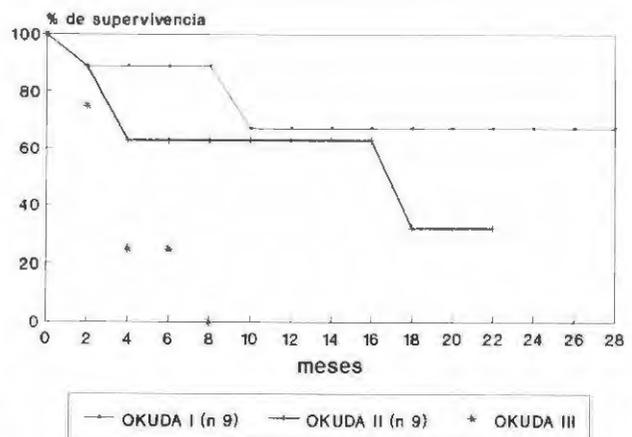


FIG. 2.—Curvas de supervivencia actuarial (Kaplan Meier) de los pacientes no intervenidos de acuerdo al estadio de Okuda (5).

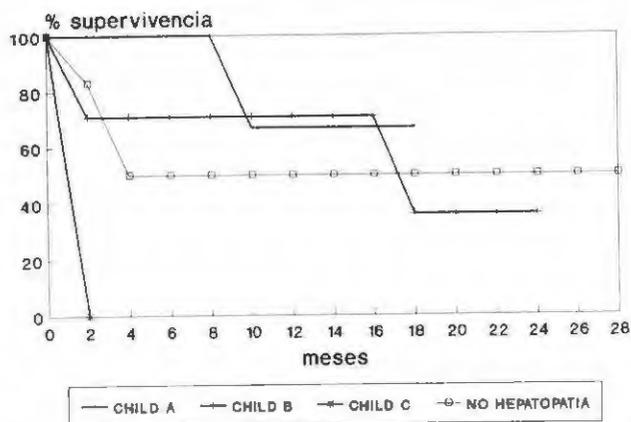


FIG. 3.—Curvas de supervivencia actuarial (Kaplan Meier) de los pacientes no intervenidos de acuerdo al estadio de Child-Pough.

ficiencia renal ni colecistitis y sólo ha habido dos complicaciones serias, la necrosis hepática, directamente atribuible a la QE (mortalidad 4%).

El valor del lipiodol en el diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma es debido a una captación específica de este medio de contraste por parte de las células tumorales (12). El lipiodol puede mezclarse con algunos agentes antineoplásicos (Adriamicina, Cisplatino), obteniéndose una emulsión que se fija selectivamente en los hepatocarcinomas cuando se inyecta en la arteria hepática (11). Esto permite aumentar la exposición local tumoral al citostático y disminuir la toxicidad sistémica. El mecanismo terapéutico básico de la quimioembolización, es debida a la combinación de la embolización selectiva causada por el lipiodol y/o partículas de fibrina a nivel de la neovascularización del tumor, y a la liberación selectiva durante largo tiempo del agente anticanceroso (13).

Existe una gran controversia sobre las causas que producen una retención del lipiodol en el seno del tumor, y se han barajado varias hipótesis, pero la causa última es aún desconocida.

El lipiodol se capta precozmente en todos, el parénquima hepático y en los tumores con neovascularización arterial, pero se elimina rápidamente del parénquima normal a través del sistema retículo-histiocitario y vasos linfáticos. Algunos autores (11, 13) han sugerido que el flujo enlentecido que existe en los vasos tumorales neoformados que son tortuosos e irregulares, favorecería la retención del lipiodol intratumoral. Asimismo, la propia histología de los vasos neoformados jugaría un papel importante, ya que estos vasos carecen de control neural y los componentes plasmáticos y macromoléculas se extravasan fácilmente al espacio extracelular (13).

Los HCC son tumores hipervasculares con irrigación primordialmente arterial, sobre todo en los nódulos bien encapsulados. La embolización post QL con partículas de fibrina produce una isquemia por trombosis de los pequeños vasos arteriales, con el resultado de una necrosis tumoral más completa y duradera que cuando se realiza una ligadura quirúrgica de la arteria hepática que se repermeabiliza fácilmente por by-pass.

No obstante, los nódulos satélites que no tienen una cápsula bien definida pueden tener vascularización por vía portal y ésta es la explicación que no se hayan observado necrosis en estas metástasis intrahepáticas. Los tumores bien encapsulados muestran una retención del lipiodol en el tumor y tejidos vecinos que se corresponde con las necrosis más completas (14).

Desde el punto de vista diagnóstico, el TCL tiene un valor importante en la evaluación de los hepatocarcinomas, puesto que un factor determinante en el éxito del tratamiento quirúrgico es la detección de lesiones satélites dentro del mismo hígado.

Un aspecto muy importante de la QE es su función como tratamiento coadyuvante del HCC junto con la cirugía. En los pacientes que son tributarios de trasplante hepático y que frecuentemente deben estar en lista de espera entre 1 y 3 meses, la QE frena la biología del tumor y pensamos que frena la diseminación tumoral. No hemos tenido ningún problema con la técnica quirúrgica directamente atribuible a la embolización con partículas de fibrina de la arteria hepática, tanto en las resecciones locales como en el trasplante hepático. La arteria hepática principal estaba permeable y todas las anastomosis arteriales se han podido realizar sin dificultades y sin complicaciones postoperatorias, por lo que pensamos que la QE no tiene por qué estar contraindicada en pacientes posiblemente quirúrgicos.

La disminución del diámetro del tumor no fue espectacular, en menos de la mitad de los pacientes hubo una disminución del volumen del tumor objetivable, de todas formas el grado de necrosis no está directamente relacionado con el porcentaje de disminución del diámetro tumoral (3). Tumores completamente necrosados no habían variado de volumen (fig. 4).

La alfafetoproteína, en los pacientes que estaba elevada, disminuyó sólo en la mitad de los casos a cifras inferiores a una tercera parte del valor pre QE. De hecho, un aumento de la alfafetoproteína después de una QE con respuesta, ha sido una indicación para repetir la QE.



FIG. 4.—TCL a los 7 días de la quimioembolización: se objetiva la presencia de gas intratumoral en un caso de captación nodular. El gas desapareció en el examen de control a los 30 días (no mostrado).

A la hora de analizar la experiencia tenemos que hacer referencia a los trabajos de Bismuth (3), puesto que es la serie europea más numerosa que conocemos y que presenta unos resultados y conclusiones finales superponibles a las nuestras, aunque en el cálculo de supervivencia utilizan otra clasificación.

La supervivencia actuarial de nuestros pacientes tratados con QE del grupo I de Okuda es del 67% a los 24 meses, mientras que en las series en que los enfermos han sido dejados a su libre evolución la supervivencia a los 24 meses osciló entre el 20% (6) y el 35% (4). En el grado II de Okuda la supervivencia actuarial a los 20 meses ha sido del 31% vs el 5% (6) y el 20% (4). En el grupo III de Okuda la supervivencia ha sido del 25% a los 6 meses (según Okuda la supervivencia media en este grupo es de 0,7 meses). Actualmente, pensamos que la QE no estaría indicada en los enfermos con hepatopatía avanzada, estadio C de Child-Pough (3).

Las causas de mortalidad han estado directamente relacionadas con la evolución de su hepatopatía crónica, que es también uno de los factores pronósticos más importante en otras series (4, 6), (fig. 3).

Los resultados en el grupo quirúrgico son también mejores que en otras series, pero se debe tener en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes han sido trasplantados, y pensamos que el trasplante hepático no sólo prolonga la supervivencia, sino además mejora la calidad de vida.

En conclusión, pensamos que la quimioterapia dirigida con lipiodol es un tratamiento eficaz contra el hepatocarcinoma, que permite un diagnóstico topográfico más cuidadoso y que puede ayudarnos para la indicación quirúrgica, con pocas complicaciones y buena tolerancia.

Aunque no disponemos de un grupo control, creemos que la supervivencia de nuestros pacientes ha mejorado, y que la QE frena el crecimiento tumoral mientras esperan el trasplante hepático.

Correspondencia:

J. Figueras.
Servicio de Cirugía General.
Hospital de Bellvitge.
08907 Barcelona.

BIBLIOGRAFIA

1. Muñoz N y Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K e Ishak KG, eds. *Neoplasms of the liver*. Tokyo. Springer Verlag, 1987; 3-19.
2. Vall M, Labarthe DR y Mullen PD. Epidemiología del cáncer primario de hígado. Patrón de mortalidad en Cataluña. *Gastroenterol Hepatol* 1988; 11: 322-327.
3. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, et al. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Br J Surg* 1992; 63: 387-394.
4. Calvet X, Bruix J, Bru C, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. *J Hepatol* 1990; 10: 311-317.
5. Takayasu K, Muramatsu Y, Noriyuki M, et al. Clinical and radiological assessments of the results of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic arterial embolization for postoperative recurrence. *Cancer* 1989; 64: 1848-1852.
6. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
7. Nakakuma K, Tashiro S, Hiraoka T, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer* 1983; 52: 2193-2200.
8. Konno T, Maeda H, Iwai K, et al. Use of arterial administration of High-Molecular-Weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphatic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 1053-1065.
9. Liaw YF y Lin DY. Embolización transcathéter de la arteria hepática en el tratamiento de HCC. *Hepato Gastroenterology* (ed. española) 1991; 1: 50-54.
10. Yamada R, Sato M, Kawabata M et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148: 397-401.
11. Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989; 97: 965-971.
12. Ohshi H, Uchida H, Yoshimura H et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology* 1985; 154: 25-29.
13. Konno T, Maeda H, Iwai K et al. Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer* 1984; 54: 2367-2374.
14. Choi BI, Kim HC, Han JK et al. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic Findings. *Radiology* 1992; 182: 709-713.
15. Merine D, Takayasu K y Wakao F. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of CT during arterial portography with CT after intraarterial injection of iodized oil. *Radiology* 1990; 175: 707-710.
16. Kanematsu T, Furuta T, Takenaka K et al. A 5 years experience of lipiodolization: selective regional chemotherapy for 200 patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 10, 2: 98-102.
17. Ichihara T, Sakamoto K, Mori K et al. Transcatheter arterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma using poly-lactic acid microspheres containing aclarubicin hydrochloride. *Cancer Res.* 1989; 49: 4357-4362.
18. Venook A, Stagg R, Lewis B et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1108-1114.
19. Shibata J, Fujiyama S, Sato T et al. Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 1586-1594.
20. Kamematsu T, Matsumata T, Furuta T et al. Quimioterapia dirigida con lipiodol en el tratamiento del carcinoma hepatocelular primario. *Hepato-gastroenterology* (ed. española) 1991; 1: 4-7.