

## Quimioembolización hepática en el manejo terapéutico del hepatocarcinoma. Reporte de dos casos

Mario Fava<sup>1</sup>, Luis Meneses<sup>1</sup>, Robinson González<sup>2</sup>, Soledad Loyola<sup>1</sup>.

### *Chemoembolization of hepatocarcinoma. Report of two cases*

*Chemoembolization is a therapeutic alternative for those patients with hepatocarcinoma that cannot be excised surgically or that are waiting a liver allograft. We report two patients with hepatocarcinoma who were subjected to chemoembolization. A 65 years old male with a chronic liver disease and right lobe hepatocarcinoma, waiting for a liver transplantation, was subjected to two sessions, of chemoembolization four weeks apart. A magnetic resonance showed a 80% reduction of tumor volume one month later. A 72 years old diabetic male with an alcoholic liver disease with two hepatocarcinoma in the right lobe was subjected to two sessions of chemoembolization, separated by four weeks. A magnetic resonance one month later showed the absence of blood flow in both lesions, suggesting complete necrosis (Rev Méd Chile 2008; 136: 496-501).*

**(Key words:** Chemoembolization, therapeutic; Liver cirrhosis; Liver neoplasms)

Recibido el 14 de mayo, 2007. Aceptado el 17 de julio, 2007.

<sup>1</sup>Radiología Intervencional y Terapia Percutánea, Departamento de Radiología, <sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

El hepatocarcinoma (HCC) es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer<sup>1</sup>. Se estima una incidencia anual de 3% a 5% en pacientes cirróticos. En 80% de los casos el HCC se genera en pacientes con daño hepático crónico (DHC) secundario a alcohol o hepatitis C<sup>2</sup>. La quimioembolización hepática es una alternativa en un subgrupo de estos pacientes, basándose en la racionalidad de lograr mayor concentración de

quimioterapia con menor dosis y obtener necrosis isquémica por oclusión arterial con material de embolización<sup>3</sup>.

Presentamos dos pacientes con DHC y HCC tratados con quimioembolización, en uno como puente al trasplante y en el otro en consideración a contraindicación de la cirugía y falla de otra terapia percutánea.

**Caso 1.** Hombre de 65 años con DHC Child A y HCC único de 2 cm en lóbulo hepático derecho (Figura 1a). Los hallazgos de laboratorio preprocedimiento están en la Tabla 1. Sin ascitis al momento del diagnóstico pero con signos de hipertensión portal (HTP) en la resonancia magnética (RM) y adecuada

**Correspondencia a:** Dr. Mario Fava P. Marcoleta 367, Santiago. Fono: 354 3486. Fax: 6336762.  
E mail: fava@med.puc.cl

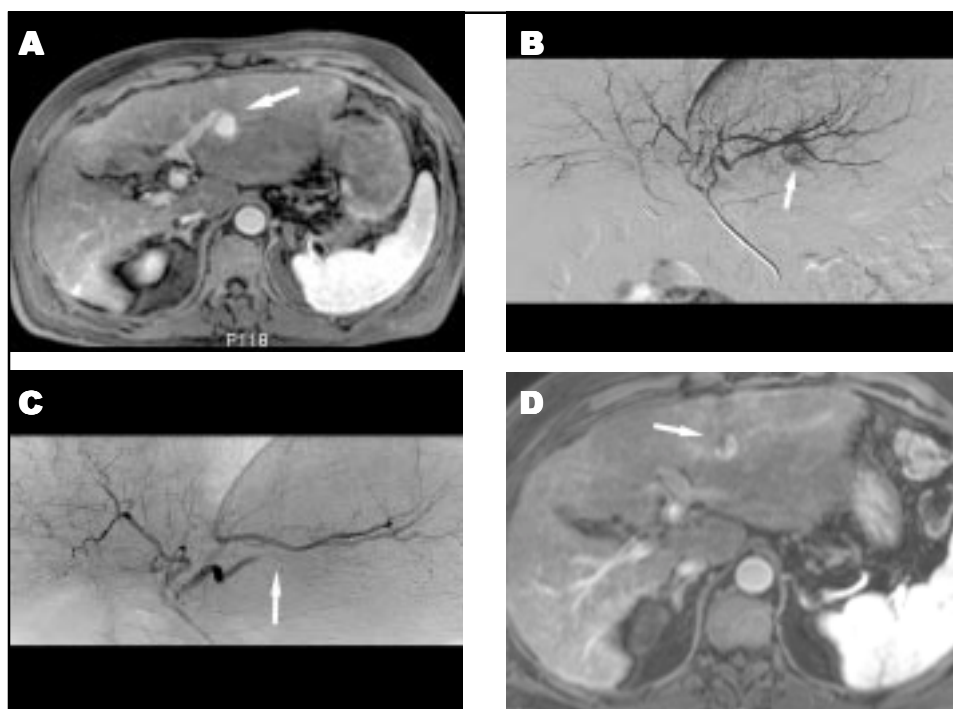


Figura 1 a, b, c, d. Paciente 1. Figura 1a. RM preprocedimiento demuestra nódulo hipervascular en lóbulo hepático derecho (flecha). Figura 1b. Angiografía preprocedimiento confirma nódulo hipervascular compatible con HCC (flecha). Figura 1c. Angiografía post-embolización (2ª sesión) demuestra exclusión completa del nódulo (flecha). Figura 1d. RM de paciente 1 post embolización que demuestra necrosis de 80% del volumen tumoral (flecha).

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio prequimioembolización en el paciente nº 1, con daño hepático crónico (Child A) y hepatocarcinoma único de 2 cm**

Examen	Resultado
ASAT	30 U/L
ALAT	34 U/L
GGT	138 U/L
FA	98 U/L
Bilirrubina total	0,49 mg/dl
Bilirrubina directa	0,11 mg/dl
TP	82%
INR	1,1
Albúmina	4,5 g/dl
Creatinina	0,88 mg/dl
Alfa-fetoproteína	6 ng/ml

ALAT: Alanina amino transferasa. ASAT: Aspartato amino transeferasa GGT: Gama-glutamil transpeptidasa FA: Fosfatasa alcalina. TP: Tiempo de protrombina INR: International normalized ratio.

permeabilidad de la vena porta. Fue definido etapa 1 según la clasificación de Okuda. Se incorporó a la lista de espera para trasplante hepático, optándose por quimioembolización como puente al trasplante. El procedimiento se realizó en 2 sesiones, con punción de la arteria femoral común derecha (AFC), utilizando sedación conciente y profilaxis antibiótica con 1 g de cefazolina cada 8 h una hora preprocedimiento y tres dosis, luego 500 mg de ciprofloxacino cada 12 h por 5 días.

En la primera sesión se cateterizó selectivamente, primero el tronco celiaco y luego la arteria hepática común, realizando angiografía que confirmó la presencia del HCC en el lóbulo hepático derecho (Figura 1b). Se cateterizó selectivamente la arteria de irrigación principal de la lesión, realizando embolización con 50 mg de doxorubicina y 6 ml de lipiodol y luego inyección de partículas de PVA (poli-vinil-alcohol) hasta lograr detención del flujo. Cuatro semanas después se repitió el procedimiento de igual forma (Figura

1c). El control con RM un mes después (Figura 1d) demostró disminución en 80% del volumen tumoral, sin la aparición de nuevos nódulos.

Presentó un síndrome post-embolización (fiebre, náusea y vómitos) 48 h después del procedimiento, extendiéndose por dos días en ambas oportunidades.

No presentó complicaciones derivadas de la punción o de carácter infeccioso posterior al procedimiento.

Luego del procedimiento se constató una elevación leve de enzimas hepáticas que se resolvió sin incidentes.

**Caso 2.** Hombre de 72 años, diabético, hipertenso y con cardiopatía coronaria, DHC Child A secundario a alcohol con diagnóstico de HCC en tomografía axial computarizada (TAC) que demostró dos nódulos hipervasculares en el lóbulo hepático derecho (Figura 2a) de 2,2 cm y 1,9 cm, respectivamente.

Los exámenes preprocedimiento están en la Tabla 2. Fue considerado etapa 1 de la clasificación de Okuda. No presentó ascitis ni colaterales portosistémicas significativas en un estudio de RM. Por su edad y patologías asociadas se consideró fuera del alcance quirúrgico. Se intentó alcoholización percutánea, la que no logró una respuesta adecuada, optándose por quimioembolización.

El procedimiento se llevó a cabo en 2 sesiones con acceso por AFC derecha. Se utilizó profilaxis antibiótica con 1 g de cefazolina cada 8 h, una hora preprocedimiento y tres dosis y luego 500 mg de ciprofloxacino cada 12 h por 5 días.

La angiografía selectiva de la arteria hepática común demostró dos nódulos hipervasculares en el lóbulo hepático derecho (Figura 2b). Se cateterizó selectivamente la arteria de irrigación principal de una de las lesiones, embolizándose con 50 mg de doxorubicina y 6 ml de lipiodol seguido de la inyección de partículas de PVA hasta lograr detención del flujo (Figura 2c).

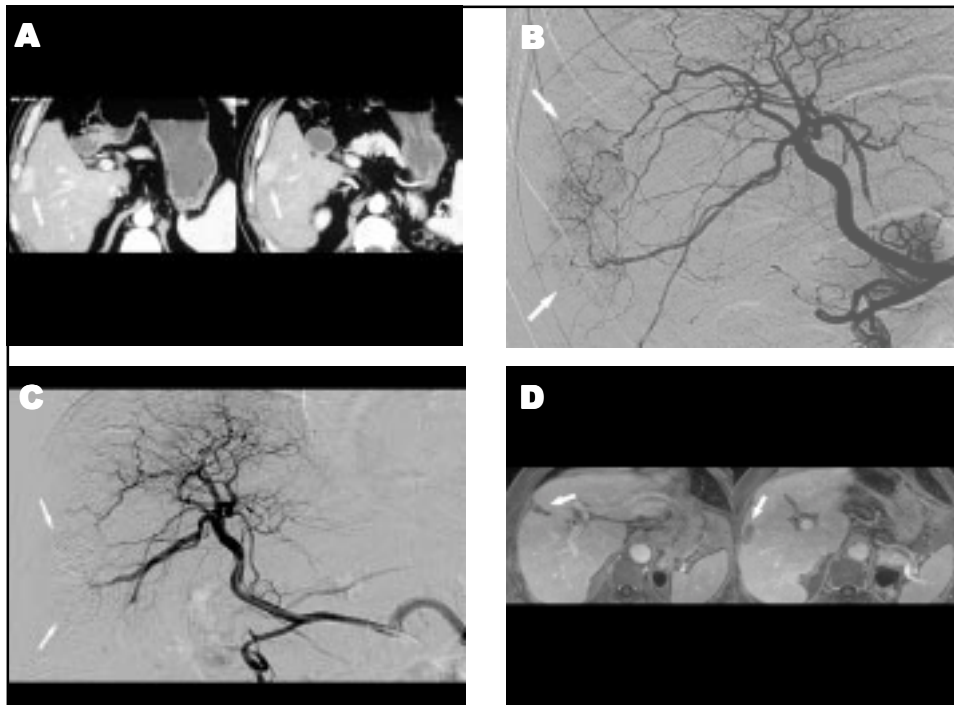


Figura 2 a, b, c, d. Paciente 2. Figura 2a. TAC de abdomen demuestra dos nódulos hipervasculares en lóbulo hepático derecho (flechas). Figura 2b. Angiografía confirma la presencia de los nódulos hipervasculares (flechas). Figura 2c. Control angiográfico con exclusión total de las lesiones (flechas). Figura 2d. RM un mes después del procedimiento que demuestra necrosis completa de ambas lesiones (flechas).

**Tabla 2. Exámenes de laboratorio prequimioembolización en el paciente nº 2, con daño hepático crónico (Child A) y dos focos de hepatocarcinoma**

Examen	Resultado
ASAT	30 U/L
ALAT	25 U/L
GGT	239 U/L
FA	159 U/L
Bilirrubina total	0,8 mg/dl
Bilirrubina directa	0,19 mg/dl
TP	67%
INR	1,2
Albúmina	5 g /dl
Creatinina	0,82 mg/dl
Alfa-fetoproteína	6 ng/ml

ALAT: Alanina amino transferasa. ASAT: Aspartato amino transeferasa GGT: Gama-glutamil transpeptidasa FA: Fosfatasa alcalina. TP: Tiempo de protrombina INR: International normalized ratio.

Cuatro semanas después se repitió el procedimiento demostrándose ausencia de flujo en el nódulo embolizado en la primera sesión, cateterizando selectivamente el nódulo restante y realizando quimioembolización con doxorubicina (50 mg) y lipiodol (6 ml), seguido de partículas de PVA hasta lograr oclusión arterial.

La RM un mes después (Figura 2d) demostró ausencia de flujo en ambas lesiones, sugiriendo necrosis completa.

Existió alteración transitoria de pruebas hepáticas que se resolvió en forma satisfactoria. No hubo complicaciones del sitio de punción ni infecciosas.

Ocurrió un síndrome post-embolización en ambas ocasiones que se resolvió al tercer y sexto día después de la primera y segunda sesión, respectivamente.

#### DISCUSIÓN

En la elección del mejor tratamiento para pacientes con HCC se deben tomar en consideración múltiples factores, ya que el pronóstico de la

enfermedad no sólo depende de la etapa tumoral sino además de la patología hepática subyacente<sup>4</sup>. De esta forma, se han desarrollado variados sistemas de etapificación para los HCC, que consideran elementos muy diferentes tales como el tamaño tumoral, los niveles séricos de bilirrubina, albúmina, fosfatasa alcalina, alfa-feto proteína, la presencia de ascitis, obstrucción portal, nivel de Child, etc. A través de estos sistemas de clasificación se han establecido valores pronósticos y algoritmos de tratamiento<sup>5-7</sup>.

De esta manera la resección quirúrgica de la lesión se ha sugerido en casos en que el DHC no es muy avanzado (Child A pero con bilirrubina menor a 1 mg/dl y en ausencia de hipertensión portal), con nódulo único menor a 2-3 cm y sin elementos que contraindiquen una intervención quirúrgica<sup>4</sup>.

El trasplante como tratamiento del HCC se ha propuesto para: 1) Pacientes con nódulo único menor a 2 cm pero con hiperbilirrubinemia o hipertensión portal; 2) Casos con 2 ó 3 nódulos pero menores a 3 cm, o que la suma de ellos sea menor de 9 cm<sup>4</sup>.

Si el paciente cumple las condiciones anteriores, pero presenta contraindicaciones para una intervención quirúrgica, ya sea resección o trasplante, se propone el uso de terapias percutáneas a través de ablación con radiofrecuencia (RF) o alcoholización<sup>4</sup>.

La quimioembolización aparece entonces como alternativa en pacientes con enfermedad multifocal (menos de 3 pero al menos alguno mayor a 3 cm o más de 3 nódulos) y sin invasión portal<sup>4</sup>.

En general, en pacientes con DHC muy avanzado (Child C, no candidatos a trasplante) o con invasión vascular portal se recomienda tratamiento sintomático o el ingreso a protocolos experimentales<sup>4</sup>.

En la indicación de quimioembolización se han incorporado aquellos pacientes en lista de trasplante hepático, pues se ha reportado que disminuye significativamente la "caída" (*drop out*) de la lista de trasplante por progresión local de la enfermedad<sup>8-9</sup>.

Asimismo, en un trabajo publicado en febrero de 2007, se estudió pacientes con HCC quimioembolizados previo al trasplante, demostrando mayor sobrevida en aquellos que respondieron completa o parcialmente a la quimioembolización<sup>10</sup>. Sin embargo, aún es necesario disponer de estudios randomizados y controlados.

En relación a la respuesta a la quimioembolización, la forma más aceptada de evaluarla es a través de los criterios RECIST<sup>11</sup> (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) y EASL<sup>12</sup> (*European Association for the Study of the Liver*). Estos clasifican la respuesta en: 1) Total: necrosis de 100%; 2) Parcial: Necrosis >a 30%; 3) Estabilidad: necrosis <30%; 4) Progresión: aumento de tamaño de la lesión en más de 20%.

Existe una gran heterogeneidad en el grado de necrosis reportado y en las técnicas empleadas por diversos autores. Utilizando quimioterapia local, lipiodolización y embolización con partículas de PVA, que fue la técnica empleada en nuestros pacientes, la respuesta está en rangos de 28% para necrosis total, 57% para necrosis significativa, 2,6% para estabilidad y 11,2% para progresión de la enfermedad<sup>10</sup>.

Las complicaciones se sitúan en rangos de 10% al considerarlas en conjunto (colecistitis isquémica, estenosis biliar por isquemia, absceso hepático). Para evitar las lesiones biliares isquémicas, el esfuerzo se centra en realizar la cateterización lo más selectivamente posible de las arterias de irrigación del tumor, además de una adecuada selección del tamaño del material embolizante para evitar la isquemia de ramas terminales<sup>13</sup>. En relación al absceso hepático, éste habitualmente

responde bien sólo al uso de antibióticos y en algunos casos requiere drenaje percutáneo<sup>10</sup>.

Ha sido reportada una mortalidad general secundaria al procedimiento de 4%, la que aumenta a rangos de 10% a 20% en pacientes con DHC avanzado o patología asociada<sup>14</sup>. De esta forma se sugiere evitar el procedimiento en pacientes con DHC Child C, sangrado gastrointestinal activo, encefalopatía, ascitis refractaria, diseminación extrahepática, *shunt* porto-sistémico, flujo hepatofugo, falla renal, bilirrubina >5 mg/dl y etapa tumoral avanzada<sup>15</sup>.

Finalmente, ambos pacientes presentaron náuseas, vómitos y fiebre que se extendieron de 2 a 6 días al considerar las 4 sesiones (dos por cada paciente); esto se conoce como síndrome post-embolización. Este fenómeno, inicialmente considerado como complicación del procedimiento, ocurre en aproximadamente un tercio de los casos. Se ha reportado como factor de buen pronóstico en relación a la respuesta, ya que se relaciona directamente con la extensión de la necrosis tumoral<sup>16</sup>.

En resumen, la quimioembolización hepática es una alternativa que debe ser considerada en el algoritmo del DHC y HCC, ya sea como opción de tratamiento o como puente al trasplante en un grupo seleccionado de pacientes que cumplan con criterios específicos, tanto clínicos como de extensión tumoral.

#### REFERENCIAS

1. PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-6.
2. BRUIX J, BARRERA JM, CALVET X, ERCILLA G, COSTA J, SÁNCHEZ-TAPIAS JM ET AL. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; 2: 1004-6.
3. BRUIX J, SALA M, LLOVET J. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-S188.
4. LLOVET J, FUSTER J, BRUIX J. The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10: S115-S120.
5. CHEVRET S, TRINCHET JC, MATHIEU D, RACHED AA, BEAUGRAND M, CHASTANG C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31: 133-41.
6. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000; 31: 840-5.
7. LEUNG TW, TANG AM, ZEE B, LAU WY, LAI PB, 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; 94: 1760-9.
8. VENOOK AP, FERRELL LD, ROBERTS JP, EMOND J, FRYE JW, RING E ET AL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results with preoperative chemoembolization. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 242-8.
9. HARNOIS DM, STEERS J, ANDREWS JC, RUBIN JC, PITOT HC, BURGART L ET AL. Preoperative hepatic artery

- chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 192-9.
10. MILLONIG G, GRAZIADEI I, FREUND M, JASCHKE W, STADLMANN S, LADURNER R ET AL. Response to Preoperative Chemoembolization Correlates With Outcome After Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation* 2007; 13: 272-9.
  11. THERASSE P, ARBUCK SG, EISENHAEUER EA, WANDERS J, KAPLAN RS, RUBINSTEIN L ET AL. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
  12. 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. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
  13. BRUIX J, SALA M, LLOVET J. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: s179-s188.
  14. VETTER D, WENGER J, BERGIER J, DOFFOEL M, BOCKEL R. Transcatheter oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis results of a Western comparative study in 60 patients. *Hepatology* 1991; 13: 427-33.
  15. LLOVET M, REAL M, MONTANYA X, PLANAS R, COLL S, APONTE A ET AL. Barcelona-Clinic-Liver Cancer Group, Arterial embolization, chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
  16. CASTELLS A, BRUIX J, AYUSO C, BRÚ C, MONTAYÀ X, BOIX L ET AL. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. *J Hepatol* 1999; 22: 410-15.