

ORIGINAL

Quimioembolización de hepatocarcinoma mediante TACE-precisión: resultados al 2.º año en un hospital general

M. García-Hidalgo Alonso^{a,*}, C. Lanciego Pérez^a, G. De La Cruz Pérez^b, J. Velasco Gómez^a, J.M. Pinto Varela^a y L. García-García^a

^aUnidad de Radiología Intervencionista, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^bServicio de Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

Recibido el 13 de octubre de 2009; aceptado el 14 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 29 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Quimioembolización terapéutica;
Cáncer
hepatocelular;
Doxorrubicina;
Radiología
intervencionista

Resumen

Objetivos: Presentar nuestra experiencia a 2 años con el uso de microesferas precargadas de adriamicina (DC Bead[®]) en la quimioembolización (TACE) de hepatocarcinoma, en un estudio prospectivo, consecutivo y multidisciplinar, valorando la eficacia, seguridad y tolerancia de este procedimiento.

Material y métodos: Desde mayo 2007 hasta enero 2010 se han realizado 30 procedimientos de TACE en 17 pacientes (media de procedimientos: 1,76), 3 mujeres/14 varones, con una edad media de 68 años (56–85 años) mediante el protocolo TACE de precisión, valorando los resultados con los criterios RECIST-EASL, controles TC/RM y clínicoanalíticos al mes, 3 y 6 meses, y luego al año.

Resultados: Éxito técnico inicial en todos los casos. Se empleó la dosis total en 7 casos, y en el resto no se llegó a esta, con una media de 80 mg. Se obtuvo una respuesta completa en el 29,41% de los pacientes, una respuesta parcial en el 35,29%, estabilización de la enfermedad en el 23,52% y progresión de la enfermedad en el 11,76%; con una respuesta objetiva de 64,7%. Hemos recogido 2 casos de absceso/necrosis, una colecistitis isquémica y ningún fallecimiento ni fallo hepático relacionado con el procedimiento.

Conclusiones: La TACE con microesferas precargadas de adriamicina (DC Bead[®]) es un procedimiento seguro y efectivo, dada la baja tasa de complicaciones, buena tolerancia de los pacientes y aumento de la tasa de respuesta tumoral.

© 2009 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mabelgha@gmail.com (M. García-Hidalgo Alonso).

KEYWORDS

Therapeutic chemoembolization; Hepatocellular carcinoma; Doxorubicin; Interventional radiology

Treatment of Hepatocellular Carcinoma using Precision Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE): Results of Two Years' Experience in a General Hospital

Abstract

Objectives: To present our experience in the use of microspheres preloaded with adriamycin (DC Bead®) in the transcatheter arterial chemoembolization (TACE) of hepatocellular carcinoma, in a two-year prospective multidisciplinary study in consecutive patients to evaluate the efficacy, safety, and tolerance of this procedure.

Material and methods: From May 2007 to January 2010, we performed 30 TACE procedures in 17 patients (3 women and 14 men; mean age, 68 years; age range, 56–85 years). We performed a mean of 1.76 procedures per patient using the precision TACE protocol. Outcomes were evaluated using the RECIST-EASL criteria by clinical, laboratory, CT, and MRI follow-up at 1, 3, 6, and 12 months.

Results: The procedure was considered an initial technical success in all cases. The total dose was delivered in seven cases; in the remaining cases, the total dose was not reached (mean dose, 80 mg). An objective response was observed in 64.7% of patients: a complete response was observed in 29.41% and a partial response in 35.29%. Disease was stabilized in 23.52% and progressed in 11.76%. We observed two cases of abscess/necrosis and one of ischemic cholecystitis. There were no deaths or cases of liver failure related with the procedure.

Conclusions: TACE using microspheres preloaded with adriamycin (DC Beads®) is safe and effective, given the low rate of complications, good tolerance in patients, and increased tumor response.

© 2009 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) supone aproximadamente el 90% de todas las neoplasias primarias del hígado y en un 80% de los casos asienta sobre hígados cirróticos. En nuestro medio se asocia principalmente a la infección por virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC).

La historia natural del CHC se ve condicionada no solo por la extensión tumoral, sino también, y de forma determinante, por el grado de insuficiencia hepatocelular en el momento de su diagnóstico¹.

El 60% de los CHC se diagnostican en estadios intermedio-avanzados donde no es posible la aplicación de terapias curativas², por lo que la quimioembolización es el tratamiento paliativo que más frecuentemente se utiliza. Estudios controlados y un metaanálisis demuestran que la TACE convencional mejora la supervivencia de los pacientes con CHC en estadio intermedio^{3,4}.

El protocolo clásico realiza la quimioembolización con adriamicina emulsionada en lipiodol. Sin embargo, desde hace 3 años diversos grupos usan un nuevo protocolo de quimioembolización, llamado TACE precisión o DEB-TACE, usando partículas precargadas con citostáticos². Las microesferas DC Bead® (Biocompatibles, Surrey, UK) constituyen un nuevo material de embolización en el que las partículas embolizantes están constituidas por un hidrogel de alcohol polivinilo (PVA) que ha sido modificado con grupos sulfonados. Las microesferas DC Bead se pueden cargar con doxorubicina, un agente quimioterápico ampliamente aceptado para el tratamiento de CHC. La liberación de las partículas cargadas en los vasos nutريentes del tumor conllevan la oclusión e isquemia de los vasos tumorales, mientras que la doxorubicina es gradualmente liberada durante aproximadamente 15 días, de forma local, lo que

conlleva mayor necrosis del tumor y menores efectos sistémicos secundarios, por menor paso de drogas al torrente sistémico^{2,5}. Se han realizado estudios de experimentación animal e *in vitro* que confirman los buenos resultados farmacocinéticos de dichas partículas^{6,7}.

El objetivo de nuestro trabajo es presentar nuestra experiencia a 2 años con el uso de microesferas precargadas de adriamicina (DC Bead®) en la quimioembolización de hepatocarcinoma, en un estudio prospectivo, multidisciplinar y multicéntrico.

Material y métodos

Diseño de estudio

Desde mayo 2007 hasta enero 2010 se han realizado 30 procedimientos de TACE en 17 pacientes (media de procedimientos: 1,76) de los cuales 3 son mujeres y 14 varones, con una edad media de 68 (rango de 56–85 años) mediante protocolo TACE precisión (microesferas tipo DC Bead® cargadas de adriamicina).

El protocolo se ha realizado mediante consenso multidisciplinar. Dos pacientes provienen del Hospital Mancha Centro, Alcazar de San Juan (Ciudad Real) y los 15 restantes del Hospital Virgen de la Salud, Toledo, de los cuales uno proviene del servicio de oncología y 16 del servicio de aparato digestivo.

Las características epidemiológicas y clinicopatológicas de los pacientes de nuestro estudio se resumen en la [tabla 1](#).

Ocho de los CHC eran masas únicas mayores de 3 cm y nueve eran CHC multinodulares, de los cuales 8 eran bilobares.

Tabla 1 Características epidemiológicas y clinicopatológicas de los pacientes del estudio

Numero de pacientes	17	
Edad	Media (años)	68
Sexo	(Hombre/Mujer)	14/3
Grado de cirrosis		
Child-Pugh A	14	
Child-Pugh B	3	
Child-Pugh C	0	
Etiología		
VHC	7	
VHB	5	
Enólica	1	
Enolicavírica	2	
Hemocromatosis	1	
Desconocida	1	
Tratamientos previos		
Etanolización	3	
TACE convencional	3	

La media del tamaño tumoral ha sido de 5,09 cm (rango de 3–10 cm).

Criterios de inclusión/exclusión

Los criterios de inclusión de nuestro estudio corresponden a pacientes asintomáticos con CHC únicos mayores de 3 cm, que aunque fuesen candidatos a radiofrecuencia (RF) eran considerados de alto riesgo por su localización (próximo a la vesícula, hilio hepático, cápsula hepática, diafragma o pericardio) y CHC multinodulares, sin invasión vascular ni extensión extrahepática, y con una función hepática conservada (Child-Pugh A o B) o estadio B de la clasificación del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)².

Los pacientes con enfermedad hepática avanzada, entendiendo como tal pacientes en estadio Child-Pugh C o con una cifra de bilirrubina sérica > 3 mg/dl, aquellos que presentaban invasión vascular o extensión extrahepática, trombosis portal o flujo hepatópero muy disminuido, shunt portosistémico o flujo hepatofugo fueron excluidos de nuestro estudio.

Estos criterios, no obstante, no impiden la realización de procedimientos supraselectivos en casos individualizados.

Técnica de embolización

El procedimiento terapéutico se lleva a cabo bajo sedación y analgesia, así como profilaxis antibiótica (cefalosporina o metronidazol, el día anterior a la TACE y 3 días posprocedimiento), y antieméticos (ondansetrón).

Tras haber comprobado la permeabilidad portal, realizamos una cateterización supraselectiva de las arterias nutricias del tumor usando un microcatéter de 2,7 Fr (Progreat®, Terumo, Japón).

Aproximadamente 60 min antes de realizar la exploración se prepara la suspensión de las partículas con 37,5 mg of doxorubicina/ml, hasta un máximo de 150 mg de dosis total

dividida a partes iguales de 75 mg por vial de 2 ml cada uno (4 ml total). Utilizamos 2 viales de DC Bead® (Biocompatibles, Surrey, UK), uno con partículas de 300–500 µm y otro con partículas de 500–700 µm. Siempre se intenta usar la mayor cantidad posible, sin tener en cuenta la superficie corporal u otros criterios hasta que no se llegue a una concentración de dosis de 450 mg/m² por superficie corporal, que podría producir cardiotoxicidad. En caso necesario se termina la oclusión tumoral con partículas de PVA o con Embozenes (Celanova Biosciences Inc®, Hague, Netherlands).

Seguimiento post-TACE

Se realizó hemograma y bioquímica a las 2 semanas de la TACE para valorar el daño hepático y los efectos secundarios del agente quimioterápico, analizando enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina y parámetros hematológicos.

Nuestro protocolo incluye un TC abdominal trifásico de control a las 4–6 semanas para valorar la eficacia del tratamiento y las posibles complicaciones. Asimismo, se han realizado controles clínicoanalíticos al mes, 3 y 6 meses y luego al año.

En cuanto a la programación de las nuevas sesiones, aunque el intervalo que se propone es aproximadamente de 2–3 meses entre sesiones sucesivas, estas dependerán del estado inicial de la tumoración, de los resultados de la TC a las 4–6 semanas, de la evolución clínica del paciente y de la evolución de los marcadores tumorales.

En todos aquellos casos de CHC multinodulares bilobares se realizó una única sesión de TACE.

Eficacia del tratamiento

La respuesta se ha valorado con los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) – EASL (*European Association for the Study of the Liver*)¹, que incluyen la valoración del diámetro de la lesión residual viable (área de realce en TC) y de la necrosis tumoral.

Resultados

En nuestra serie se objetivó un éxito técnico inicial con TACE selectivo en todos los casos.

Se empleó la dosis total (2 viales de 300–500 y 500–700 µm repartiendo la dosis total de 150 mg por igual en cada vial) en 7 de los pacientes, y en el resto no se llegó a esta dosis completa. La media de dosis usada es de 80 mg. En 3 casos hubo de completarse la embolización con otras sustancias embolizantes, en 2 de los casos con partículas de PVA y en el otro caso con Embozenes (Celanova®).

Se obtuvo una respuesta objetiva en 11 pacientes (64,7%). Se obtuvo una respuesta completa (CR) en el 29,41% (n=5) (fig. 1), una respuesta parcial (PR) en el 35,29% (n=6) (fig. 2), estabilidad de la enfermedad (SD) en el 23,52% (n=4) y una progresión de la enfermedad (PD) en el 11,76% (n=2). Las complicaciones que presentaron los pacientes de nuestro estudio incluyen 2 síndromes postembolización (SPE) (6,66%), 2 abscesos (6,66%) y una colecistitis isquémica (3,33%). No hubo ninguna muerte relacionada con el procedimiento.

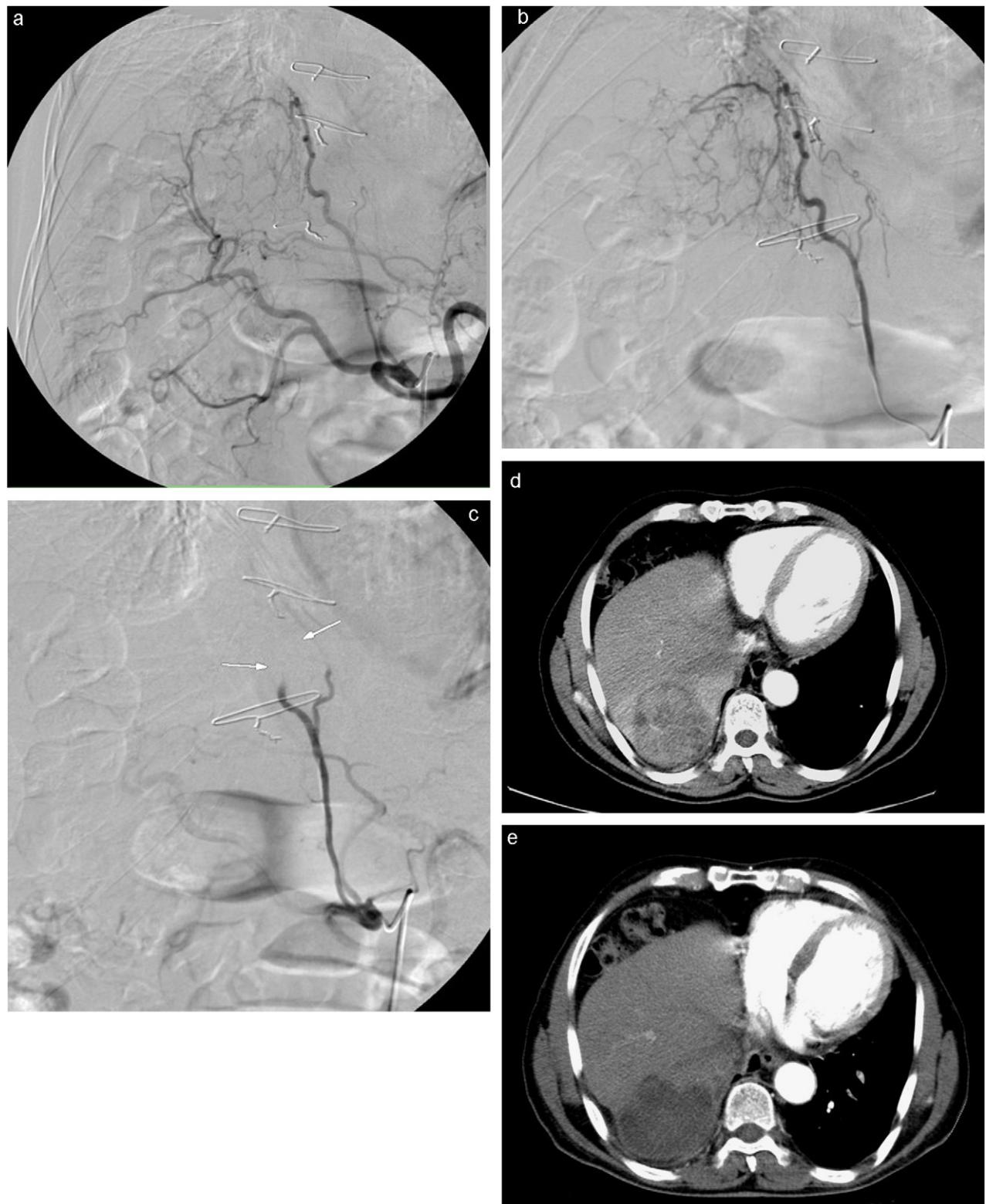


Figura 1 Angiografia que muestra gran LOE hepática hipervascular de 6 cm dependiente de arteria frénica derecha y hepática derecha (a y b), con excelente resultado en control postembolización (c). Cortes axiales de TC de junio de 2008 previo a quimioembolización que muestran la lesión hiperdensa en relación con CHC (d) y control realizado en febrero de 2009 tras 2 sesiones de TACE de precisión que muestra la imagen hipodensa sin captación de contraste iv, en relación con respuesta completa (CR) (e).

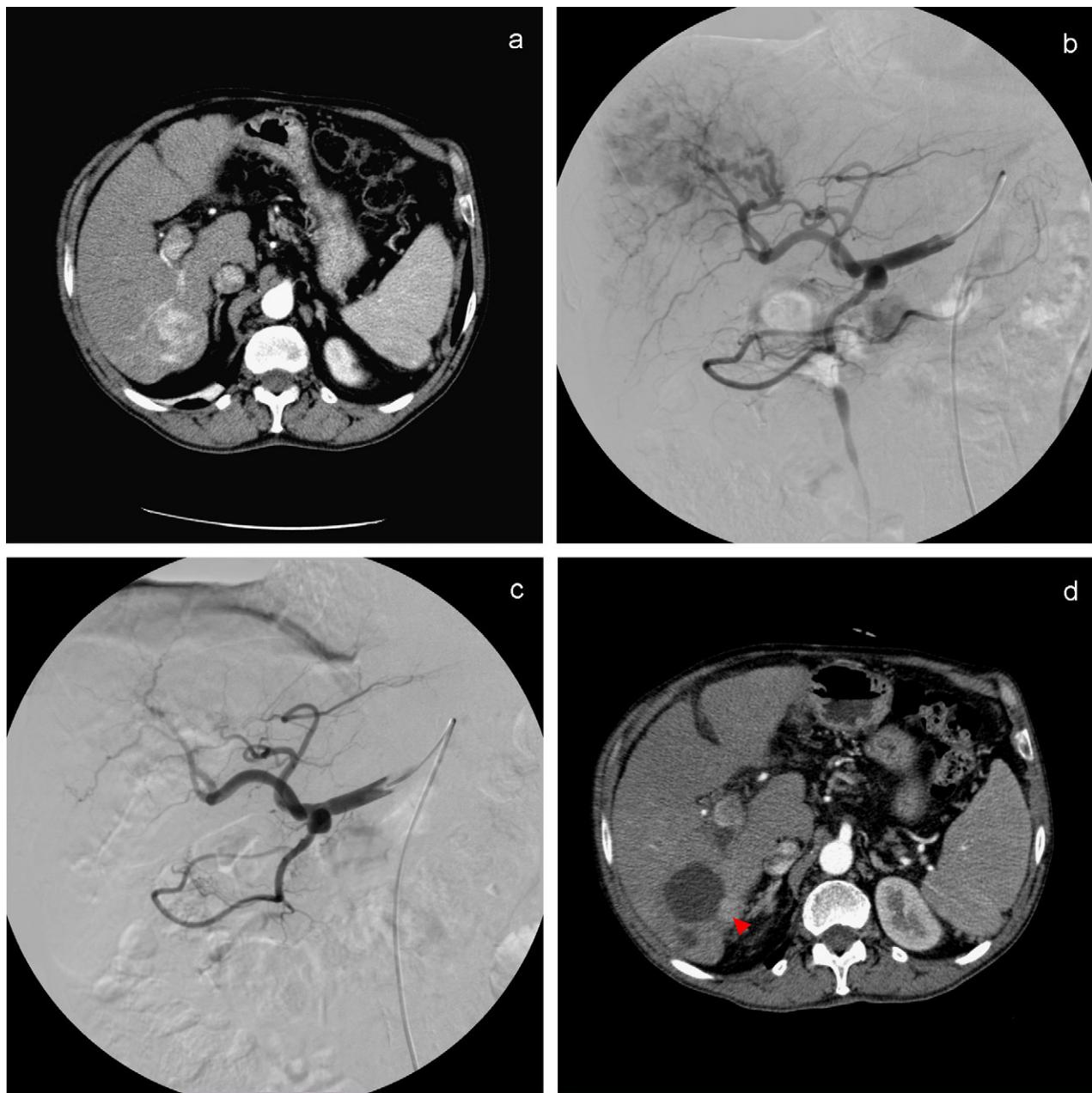


Figura 2 TC abdominopélvico en la fase arterial que muestra LOE hipervasculares en el segmento VI (a). b) Angiografía que muestra LOE hepática hipervasculares dependientes de las ramas segmentarias de la arteria hepática derecha. c) Angiografía postembolización que muestra la oclusión de los vasos nutrientes del tumor. d) TC abdominopélvico de control a los 3 meses de la TACE que muestra una pequeña captación nodular periférica del contraste IV (punta de flecha) en relación con la respuesta parcial (PR).

La media de estancia hospitalaria de los pacientes incluidos en el estudio fue de 3 días.

La mediana de seguimiento es de 19 meses, con un rango de 4–30 meses.

La mediana de supervivencia de nuestros pacientes es de 19 meses.

Discusión

La quimioembolización transarterial representa una de las opciones terapéuticas más ampliamente empleadas en los

pacientes con CHC en estadios intermedios o avanzados y, por tanto, no resecables quirúrgicamente ni susceptibles de ablación local percutánea.

La TACE convencional se basa en la inyección intraarterial de un agente quimioterápico emulsionado en un aceite yodado y una partícula embolizante. Sin embargo, no hay un estándar para la realización de la quimioembolización de CHC y la elección del agente quimioterápico y del material de embolización varía de un centro a otro. Las partículas DC Bead® se cargan *in vitro* con doxorubicina y cuando se liberan en las arterias nutricias del tumor producen la embolización de dichos vasos a la vez que se libera de forma

continua y local en el propio tumor, lo que conlleva un a mayor necrosis del tumor y menores efectos sistémicos secundarios, por menor paso del agente citostático a la circulación sistémica⁸. Esto ha sido demostrado por estudios farmacocinéticos publicados por otros autores⁵. Además la dosis de doxorrubicina empleada, 150 mg, es muy superior a la administrada en la TACE convencional, donde la dosis ronda los 20–30 mg/m² con una dosis media empleada de 40–50 mg.

El seguimiento postratamiento y la tasa de respuesta ha sido evaluada mediante TC, realizándose TC trifásico tras la administración de contraste iv. Sin embargo, la presencia de lipiodol de quimoembolizaciones previas limita considerablemente la capacidad de la TC para visualizar el realce de la lesión y, por lo tanto, disminuye la fiabilidad para identificar el tejido tumoral viable y valorar la respuesta. La valoración de la respuesta por TC se puede realizar en períodos fijos o sin pauta fija^{9–12}. Otros autores incluso han correlacionado los hallazgos radiológicos en cuanto a grado de necrosis con la histología de las lesiones¹³.

Asimismo, está demostrado que realizar varias sesiones es más eficaz en términos de obtener necrosis tumoral y mejor control local del tumor, aunque su beneficio sobre la supervivencia aún no está claro. Además es fundamental la quimoembolización supraselectiva con la oclusión del pedículo o pedículos vasculares que irrigan la tumoración, para conseguir la mayor necrosis posible del tumor con el mayor respeto posible del hígado no tumoral, puesto que como ya hemos comentado la reserva funcional hepática es factor pronóstico importante en la supervivencia de estos pacientes⁴.

Nuestros pacientes se han sometido a un máximo de 3 sesiones de quimoembolización con DC Bead, y dichas sesiones se han programado cada 2–3 meses pero siempre teniendo en cuenta la respuesta tumoral y aparición de restos de tumor viable, así como nuevos nódulos, en los controles rutinarios de TC; o si existe aumento de la alfa-fetoproteína en los controles analíticos. Otros autores repiten las sesiones de TACE de forma rutinaria cada 2–3 meses. Grosso et al¹² establecen que se deberían practicar TACE repetidas de forma rutinaria en aquellos nódulos de gran tamaño (>de 5 cm) sin embargo, TACE únicas pueden ser suficientes para tumores de menor tamaño y por tanto, esperar a resultados para programar nuevas sesiones de TACE.

Todos los tumores de nuestro estudio eran hipervasculares y la tasa de respuesta objetiva es de un 64,70%, resultado discretamente inferior a los de otros autores que osciló entre el 67 y 70%^{6,11}, si bien contamos con menor número de pacientes y menor tiempo de seguimiento, lo cual limita la interpretación de nuestros resultados^{6,7}. En cualquier caso la tasa de respuesta obtenida con las partículas DC Bead es superior a la obtenida con la TACE-protocolo clásico, que se establece en un 35%². Tras 2 sesiones de TACE mediante DC Bead, un paciente de nuestro estudio fue incluido en la lista de trasplante hepático.

En cuanto al porcentaje de complicaciones en nuestra serie es de un 9,99%, similar al de otras series publicadas en la literatura⁷ e inferior al de la TACE convencional (27,50%)¹⁴. Esta cifra no incluye el síndrome postembolización, al igual que las principales series publicadas en la literatura^{6,7,10,12}.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que más de un tercio de nuestros pacientes ha recibido tratamientos previos (35,29%).

En conclusión, los resultados obtenidos en nuestra serie muestran que la TACE-precisión con microesferas precargadas de adriamicina (DC Bead) es un procedimiento eficaz, seguro y bien tolerado por los pacientes, que aumenta la tasa de respuesta tumoral. No obstante, la mediana de seguimiento de nuestro estudio es algo inferior a 2 años, por lo que aún es pronto para aventurar conclusiones definitivas, aunque los resultados preliminares son prometedores.

Autoría

La Dra. Mabel García-Hidalgo, y el Dr. Carlos Lanciego han concebido y diseñado el estudio, han colaborado en la obtención de los datos, su análisis e interpretación y han redactado el trabajo, así como la revisión de las correcciones.

La Dra. Gemma De La Cruz ha contribuido a proporcionar los datos de seguimiento clínico de los pacientes. Para ello ha contado con la colaboración de los Dres. Rafael Gómez y Tomás Artaza, que no figuran en la autoría. Asimismo, la Dra. De la Cruz ha contribuido a redactar las cuestiones referentes a los datos analíticos y seguimiento de los pacientes.

El Dr. Javier Velasco y el Dr. Lorenzo García han contribuido a realizar procedimientos de TACE en algunos de los casos y han realizado asimismo, una revisión crítica del manuscrito, aportando datos de interés relevante para la elaboración del mismo.

El Dr. José María Pinto ha realizado los controles de imagen de TAC trifásico, que han permitido conocer los datos de seguimiento de los pacientes y sus grados de respuesta según criterios EASL -RECIST, y ha contribuido a la revisión del artículo, con las consecuentes aportaciones intelectuales.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Rafael Gómez Rodríguez y Tomás Artaza Varasa.

Bibliografía

1. 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.
2. Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272–87.
3. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–36.
4. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular

carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359: 1734-9.

5. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:1335-43.
6. Varela M, Real ML, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007;46:474-8.
7. Malagari K, Chatzimichail K, Alexopoulou E, Economou GP, Letsou DI, Vergadis V, et al. Transarterial Chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;31:269-80.
8. Kettenbach J, Stadler A, Katzler I, Schernthaner R, Blum M, Lammer J, et al. Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:468-76.
9. Malagari K, Chatzimichail K, Alexopoulou E, Economou GP, Letsou D, Vergadis V, et al. Hepatocellular carcinoma chemoembolization with DC beads. *Eur Radiol.* 2006;19:27.
10. Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, et al. A phase I/II trial of Chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1100-8.
11. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S, et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patient not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DCBead. *Abdom Imaging.* 2008;33(5):512-9.
12. Grossi M, Vignali C, Quaretti P, Nicolini A, Melchiorre F, Gallarato G, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: Preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:1141-9.
13. Zurera LJ, Canis M, Marchal T, García-Revillo J, Martos JM, Benito A, et al. Estudio histopatológico del efecto de la quimioembolización pretransplante en el hepatocarcinoma. *Radiología.* 2008;50:47-53.
14. Chamsuddin A, Nazzal L, Kabbania T, Best I, Panah S, Martin L. Precision TACE vs conventional TACE in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19. n.º 2.