

Tratamiento combinado coadyuvante para el carcinoma hepatocelular previo al trasplante hepático

A.V. Callado França, M.A. Lescano Lescano y A.L. Candolo Martinelli

Unidad de Trasplante Hepático. Departamento de Clínica Médica. Universidad de São Paulo. Ribeirão Preto. Brasil.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue reportar el efecto antitumoral de la terapia combinada para el carcinoma hepatocelular en pacientes en lista de espera para trasplante hepático. Estudiamos a 3 pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular superior a 3 cm e inferior a 8 cm, sometidos a embolización transarterial e inyección percutánea de etanol como terapia combinada coadyuvante mientras aguardaban en lista de espera para trasplante de hígado. La embolización transarterial fue incapaz de causar la necrosis total del tumor. Posteriormente, con inyección percutánea de etanol se consiguió necrosis tumoral total en los 3 pacientes. Todos ellos siguen en la actualidad en lista de espera sin señales de recidiva local del tumor 9, 10 y 13 meses después de los procedimientos. En conclusión, la terapia combinada coadyuvante con embolización transarterial e inyección percutánea de etanol puede aumentar la necrosis tumoral y puede ser un tratamiento útil previo al trasplante hepático. Se requieren estudios más amplios para confirmar el valor de esta terapia combinada.

COADJUVANT COMBINED TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA PRIOR TO LIVER TRANSPLANTATION

The aim of this study was to report the antitumor effect of combination therapy of hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. We studied 3 cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma > 3 cm and < 8 cm who underwent transarterial embolization and percutaneous ethanol injection as combination coadjuvant therapy while on the waiting list for liver transplantation. Transarterial embolization failed to produce total necrosis of the tumor. In all 3 patients this was subsequently achieved with percutaneous ethanol injection. All the patients currently remain on the waiting list and show no signs of local tumor recurrence 9, 10 and 13 months after the pro-

cedures. In conclusion, combination adjuvant therapy with transarterial embolization and percutaneous ethanol injection can increase tumor necrosis and can be useful prior to liver transplantation. Further studies with a greater number of patients are required to confirm the value of this combination therapy.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el más común de los tumores primarios en los enfermos con cirrosis hepática. Se aconseja realizar controles periódicos mediante ecografía y alfafetoproteína sérica (AFP) en el seguimiento de los pacientes con cirrosis hepática. El objetivo del seguimiento es detectar de forma temprana el CHC, que podría ser sometido a un tratamiento potencialmente curativo. Resección, trasplante de hígado, inyección percutánea de etanol (IPE) y radiofrecuencia (RF) son tratamientos que pueden mejorar la supervivencia de los pacientes^{1,2}. El trasplante de hígado es una forma de tratamiento altamente efectivo para el CHC, pero el tiempo de espera es muy largo y el crecimiento tumoral durante el mismo es uno de los mayores riesgos de estos pacientes³. En Brasil, el tiempo de espera para un trasplante hepático excede los 12 meses, y por eso es necesario realizar tratamientos antitumorales previos al trasplante de hígado. La embolización transarterial (EA) es una terapia efectiva que consigue extensa necrosis tumoral^{4,5}. No obstante, es muy frecuente la persistencia de tumor viable en la periferia de la lesión después de EA. La terapia combinada (EA más IPE) podría ser una alternativa para obtener necrosis total del tumor⁶. En este artículo, reportamos nuestros resultados con respecto al efecto antitumoral de la terapia combinada sobre el CHC único de más de 3 cm y de menos de 8 cm en 3 pacientes incluidos en la lista de espera para trasplante hepático.

PACIENTES Y MÉTODOS

En nuestra institución, el trasplante de hígado es la terapia de elección para el CHC único en pacientes cirróticos descompensados o con hipertensión portal. En el presente estudio se evaluó a 3 pacientes con CHC. La presencia de CHC fue el motivo de indicación de trasplante de hígado en todos los pacientes. Los tres tenían un CHC único de más de 3 cm y de menos de 8 cm, y fueron tratados con EA e IPE como terapia coadyuvante mientras aguardaban en lista de espera para el trasplante. Este procedimiento fue realizado porque el tiempo de espera para el trasplante es de más de 6 meses. En nuestro protocolo de trasplante hepático, si

Correspondencia: Dr. A. Vianey Callado França.
Disciplina de Gastroenterología. Departamento de Clínica Médica, FMRP-USP.
Avda. Bandeirantes, 3900. Monte Alegre. Ribeirão Preto.
São Paulo. Brasil. CEP: 14048-900.
Correo electrónico: avcfranca@hotmail.com.

Recibido el 3-9-2001; aceptado para su publicación el 18-10-2001.

TABLA I. Características clínicas y terapéuticas

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (años)	39	52	47
Sexo	Varón	Varón	Varón
Etiología de la cirrosis	Hepatitis B	Alcohol	Hepatitis C
Clasificación de Child-Pugh	B	A	B
Clasificación de Okuda	II	I	II
AFP sérica (ng/ml)	2.632	8	114
Localización tumoral (lóbulo)	Derecho	Derecho	Derecho
Diámetro tumoral (cm)	6,0	5,0	3,5
Necrosis tumoral post-EA (%)	80	50	40
Cantidad total de etanol inyectado (ml)	25	25	24
Necrosis tumoral post-EA + IPE (%)	100	100	100

EA: embolización transarterial; IPE: inyección percutánea de etanol.

el CHC es ≤ 3 cm, la IPE es el tratamiento coadyuvante de elección. La ausencia de metástasis fue evaluada por radiografía y tomografía computarizada (TC) toracoabdominal y gammagrafía ósea. La invasión tumoral vascular y la diseminación extrahepática son consideradas contraindicaciones para el trasplante hepático.

Todos los pacientes fueron sometidos a ecografía, TC dinámica y arteriografía del tronco cefálico, de las arterias mesentérica superior y hepática. El diagnóstico del CHC fue confirmado por citología (aguja de calibre 22G) e histología (aguja de calibre 16G) en 2 pacientes y por determinación de AFP (2.632 ng/ml) en el tercero.

Consideramos indicación de EA e IPE todos los CHC de más de 3 cm y de menos de 8 cm. La EA fue realizada por punción de la arteria femoral de acuerdo con la técnica de Seldinger, con anestesia local. Antes de la EA se realizó portografía arterial para confirmar la permeabilidad de la vena porta y el flujo hepatopetal. La embolización arterial fue realizada con una solución de microesferas de polivinilformaldeído (Ivalon™, 600-1.000 μ m), solución salina y contraste, hasta la obliteración total de la arteria hepática nutricia de la lesión tumoral. En el presente estudio no se practicó quimioembolización. Después de 4 semanas y antes de realizar IPE se realizó una TC dinámica para visualizar la necrosis tumoral y el área viable para ser tratada.

La inyección de etanol se efectuó bajo control ecográfico usando una aguja fina (calibre 22G). La cantidad total de etanol inyectado dependió del diámetro del CHC y de la difusión dentro del tumor. Cuatro semanas después de la última sesión de la IPE se practicó una TC dinámica para evaluar necrosis tumoral y la posible área viable.

RESULTADOS

Todos los pacientes eran varones y estaban afectados de cirrosis hepática (tabla I). El diámetro tumoral fue de 3,5, 5,0 y 6,0 cm, respectivamente. De acuerdo con la clasificación de Okuda, uno fue Okuda 1 y dos fueron Okuda 2. No se observaron complicaciones graves relacionadas con EA o IPE. Se aplicó una serie de cinco sesiones de IPE a 2 pacientes y dos series de cinco sesiones al paciente restante. El total de etanol inyectado fue de 25 ml en 2 pacientes y de 24 ml para el tercero.

El control tomográfico después de EA evidenció necrosis parcial en todos los casos. Después de realizar las sesiones de IPE se consiguió necrosis tumoral total en los tres pacientes (figs. 1-3).

En la actualidad, los tres pacientes siguen en lista de espera de trasplante de hígado sin señales de recidiva local 9, 10 y 13 meses después de la terapia combinada.

DISCUSIÓN

Uno de los mayores problemas de los pacientes con CHC seleccionados para trasplante de hígado es el crecimiento tumoral mientras aguardan el trasplante. Para reducir el número de exclusiones en la lista de trasplantes de hígado, algunos grupos han realizado terapia antineoplásica adyuvan-

Fig. 1. Paciente 1. La tomografía computarizada abdominal contrastada evidencia necrosis tumoral completa después de la EA más IPE. a) Lesión única hipervascular observada antes del tratamiento. b) Necrosis parcial del tumor observada después de la EA. c) Necrosis total del tumor observada después de la EA más IPE.

Fig. 2. Paciente 2. La tomografía computarizada abdominal contrastada evidencia necrosis tumoral completa después de la EA más IPE. a) Lesión única hipervascular observada antes del tratamiento. b) Necrosis parcial del tumor observada después de la EA. c) Necrosis total del tumor observada después de la EA más IPE.

Fig. 3. Paciente 3. La tomografía computarizada abdominal contrastada evidencia necrosis tumoral completa después de la EA más IPE. a) Lesión única hipervascular observada antes del tratamiento. b) Necrosis parcial del tumor observada después de la EA. c) Necrosis total del tumor observada después de la EA más IPE.

te³. Los procedimientos terapéuticos más frecuentes son la quimioterapia sistémica y la EA, con o sin quimioterapia local. La utilización de quimioterapia local antes de la embolización arterial no ha demostrado tener un mejor efecto antitumoral que la EA aislada^{5,7,8}. Esto se debe probablemente a que el principal efecto de la embolización es impedir el aporte sanguíneo al CHC, provisto principalmente por la arteria hepática, causando isquemia aguda del tumor y extensa necrosis. No obstante, con frecuencia persiste un tumor viable en la periferia de la lesión, posterior a la EA.

Otros procedimientos terapéuticos percutáneos para el CHC ≤ 3 cm son IPE y ablación por RF. Estas dos terapias tienen un buen efecto antitumoral, pero precisan mayores ensayos para evaluar sus beneficios como terapia coadyuvante previa al trasplante de hígado.

Reportamos en este artículo nuestra experiencia en terapia combinada coadyuvante con EA e IPE para tratar el CHC de más de 3 cm y de menos de 8 cm, previa al trasplante de hígado. Alcanzamos necrosis parcial del tumor después de la EA, y necrosis tumoral total después de EA más IPE. Los 3 pacientes están en lista de espera para trasplante sin ninguna señal de recidiva local del tumor 9, 10 y 13 meses después del término de la terapia combinada.

La IPE posterior a la EA puede eliminar células tumorales viables en la periferia del CHC que persisten después de la EA. La permanencia de estas células probablemente se debe a que la periferia del tumor es irrigada por sangre de la vena porta, y la embolización arterial es incapaz de destruir estas células neoplásicas. Por tanto, la IPE puede aumentar el efecto antitumoral de la EA^{6,11,12}.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que con frecuencia se observa la liberación en sangre de ARNm para AFP después de la realización de estos procedimientos, lo que podría significar una liberación de células neoplásicas^{13,14}. Aunque no se ha demostrado que este hecho tenga relevancia clínica, es importante anotar que el uso de terapia inmunosupresora después del trasplante de hígado podría estimular un clon de células neoplásicas inactivas³.

En conclusión, la EA más IPE tienen un buen efecto antitumoral y pueden usarse como terapia coadyuvante previa al trasplante de hígado. Es necesario un análisis crítico con un mayor número de pacientes en ensayos fase II para confirmar el valor de la terapia combinada coadyuvante previa al trasplante de hígado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;25:259-62.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
3. Suárez Y, França AVC, Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The current status of liver transplantation for primary hepatic malignancy. *Clin Liver Dis* 2000;4:591-605.
4. Spreafico C, Marchianò A, Regalia E, Frigerio LF, Garbagnati F, Ahcreola S, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation. *Radiotherapy* 1994;192:687-90.
5. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinoma Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256-61.
6. Koda M, Okamoto K, Miyoshi Y, Kato S, Murawaki S, Horie Y, et al. Combination therapy with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepato Gastroenterology* 1994;41:25-9.
7. 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.
8. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578-83.
9. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, et al. No treatment resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:522-6.
10. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Solé M, Rodés J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16:353-7.
11. Tateishi H, Kinuta M, Furukawa J, Naoki T, Maruyama H, Oi H, et al. Follow-up study of combination treatment (TAE and PEIT) for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33:S119-23.
12. Allgaier HP, Deobert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W, et al. Survival benefit with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection. A single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1998;79:601-5.
13. Louha M, Poussin K, Ganne N, Zylberberg H, Nalpas B, Nicolet J, et al. Spontaneous and iatrogenic spreading of liver-derived cells into peripheral blood of patients with primary liver cancer. *Hepatology* 1997;26:998-1005.
14. Liou TC, Shih SC, Kao CR, Chou SY, Lin SC, Wang HY. Pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization. *J Hepatol* 1995;23:563-8.