

# Estudio histopatológico del efecto de la quimioembolización pretrasplante en el hepatocarcinoma

L.J. Zurera<sup>a</sup>, M. Canis<sup>a</sup>, T. Marchal<sup>b</sup>, J. García-Revilla<sup>a</sup>, J.M. Martos<sup>a</sup>, A. Benito<sup>a</sup> y E. Fraga<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. <sup>c</sup>Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

**Objetivo.** Valorar retrospectivamente el grado de necrosis en el hepatocarcinoma producido por la quimioembolización hepática correlacionando el estudio histológico de los hígados explantados en el trasplante hepático con factores morfológicos del tumor (número, tamaño, tipo histológico, encapsulación e infiltración vascular) y técnicos (patrón angiográfico, número de sesiones y nivel de la quimioembolización).

**Material y métodos.** Se estudian 17 pacientes cirróticos trasplantados hepáticos por hepatocarcinoma y a los que previamente se les realizó quimioembolización. Este procedimiento se realizó introduciendo en ramas de la arteria hepática adriamicina, lipiodol y partículas de alcohol de polivinilo. Los hígados explantados se estudiaron macro y microscópicamente, valorando el grado de necrosis alcanzado en cada uno de los nódulos encontrados.

**Resultados.** En el hígado explantado se detectaron 32 nódulos en 16 pacientes: 25 hepatocarcinomas y 7 nódulos displásicos tipo II; en el paciente restante fueron múltiples hepatocarcinomas. El tamaño medio de los hepatocarcinomas fue de 3,2 cm (0,4-7,5) y el de los nódulos displásicos de 1,2 cm (1-1,7). En relación con los 25 hepatocarcinomas se consiguió una necrosis mayor del 90% en 17 de ellos (68%), 6 de los cuales estaban encapsulados y ninguno presentó infiltración vascular. En los pacientes con múltiples hepatocarcinomas la necrosis fue menor del 30% en cada uno de ellos (todos sin cápsula e hipervascularizados). En tres pacientes donde apareció infiltración vascular por alguno de los nódulos coincidió con multiplicidad de los mismos, necrosis del 0-70% de éstos y aparición de metástasis extrahepáticas en el período postrasplante. Dieciocho de los hepatocarcinomas tenían un patrón angiográfico hipervascularizado y 7 eran hipo/avasculares. En relación con los 7 nódulos displásicos tipo II (todos no encapsulados) la necrosis fue nula en todos ellos; aparecieron en tres pacientes, todos (excepto uno) eran avasculares y coincidieron con hepatocarcinomas simultáneos en dos pacientes.

**Conclusión.** Las mayores necrosis parecen obtenerse en hepatocarcinomas únicos, encapsulados, hipervascularizados y sin infiltración vascular. La necrosis por el procedimiento es nula en los nódulos displásicos.

**Palabras clave:** neoplasia hígado, arterias hepáticas, embolización quimioterapéutica, trasplante, hígado.

## Histological study of the effect of pre-transplant chemoembolization of hepatocellular carcinoma

**Objective.** To retrospectively evaluate the degree of necrosis brought about by chemoembolization of hepatocellular carcinoma by correlating the histological study of livers explanted in liver transplantations with morphological (number, size, histological type, encapsulation, and vascular invasion) and technical (angiographic patterns, number of sessions, and level of chemoembolization) factors of the tumors.

**Material and methods.** Seventeen cirrhotic patients that underwent chemoembolization of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation were studied. Chemoembolization consisted of introducing adriamycin, lipiodol, and particles of polyvinyl alcohol into the hepatic artery. The explanted livers were studied macroscopically and microscopically, evaluating the degree of necrosis achieved in each of the nodules found.

**Results.** A total of 32 nodules (26 hepatocellular carcinomas and 7 type II dysplastic nodules) were detected in 16 patients; the remaining patient had multiple hepatocellular carcinomas. The mean size of the hepatocellular carcinomas was 3.2 cms (range 0.4-7.5) and the mean size of the dysplastic nodules was 1.2 cm (range 1-1.7). Greater than 90% necrosis was achieved in 17 (68%) of the 25 hepatocellular carcinomas; 6 of these lesions were encapsulated and none had vascular infiltration. In the patient with multiple hepatocellular carcinomas (all were hypervascularized and had no capsule), the degree of necrosis achieved was < 30% in each lesion. In three patients with nodular vascular infiltration, multiple nodules were present; the necrosis achieved in these lesions ranged from 0%-70%, and extrahepatic metastases after transplantation. Eighteen of the hepatocellular carcinomas had a hypervascularized angiographic pattern and seven were hypovascular or avascular. In the seven type II dysplastic nodules (none of which was encapsulated), no necrosis was achieved. These nodules were found in three patients; all but one were avascular and coincided with simultaneous hepatocellular carcinomas in two patients.

**Conclusion.** The greatest degree of necrosis was achieved in single, encapsulated, hypervascularized hepatocellular carcinomas without vascular infiltration. Chemoembolization fails to achieve necrosis in dysplastic nodules.

**Key words:** liver neoplasm, hepatic arteries, therapeutic chemoembolization, transplant, liver.

Correspondencia:

LUIS JESÚS ZURERA TENDERO. C/ Lentisco, 12. 14012 Córdoba. España. zurera@hotmail.com

Recibido: 8-IX-06

Aceptado: 8-I-07

## Introducción

La incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) ha aumentado en los países occidentales a pesar de la implementación de protocolos de detección precoz, siendo la cirrosis hepática la condición preneoplásica hasta en el 85% de los casos<sup>1</sup>.

La resección quirúrgica es el tratamiento más efectivo para el CHC solitario en pacientes con buena función hepatocelular, pero sólo un 3-30% de los pacientes son candidatos a la misma debido al estadio tumoral, pobre función hepatocelular, hipertensión portal y otras condiciones comórbidas<sup>1</sup>.

En pacientes seleccionados con CHC las técnicas de ablación percutánea, como la alcoholización o la radiofrecuencia, pueden aplicarse con intención curativa; sin embargo, actualmente el trasplante (Tx) hepático es la mejor alternativa curativa para el CHC multinodular o en pacientes con cirrosis descompensada, en términos de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad<sup>2,3</sup>.

Sin embargo, y a pesar de las nuevas técnicas de Tx, el tiempo en lista de espera es prolongado, lo cual favorece la progresión local y extrahepática del CHC. Ello justifica la necesidad de aplicar tratamientos que "controlen" y/o "infraestadien" el tumor en los pacientes en lista de espera y que disminuyan las pérdidas de pacientes durante este tiempo, que pueden alcanzar hasta el 25%<sup>3,4</sup>.

La quimioembolización transarterial hepática (QETA) es un tratamiento paliativo clásico del CHC con un efecto demostrado en la supervivencia de los pacientes con CHC irresecable<sup>5-7</sup>; este efecto depende, entre otros factores, del grado de necrosis tumoral que consigue, aunque son pocos los artículos de correlación radio-patológica del efecto antitumoral de la QETA y los factores que la condicionan<sup>8-12</sup>.

Nuestro objetivo es valorar el grado de necrosis tumoral producido por la QETA analizando factores histológicos del CHC (tamaño, tipo histológico, número de nódulos, encapsulación e infiltración vascular) y técnicos de la QETA (número de sesiones, nivel de la embolización y patrón angiográfico) con el fin de reconocer precozmente los CHC que van a responder mejor a este tratamiento. Para ello estudiamos histológicamente los hígados explantados durante el Tx a los pacientes a los que previamente se les realizó QETA.

## Material y métodos

En los últimos 8 años la Unidad de Tx hepático de nuestro hospital trasplantó a 17 pacientes con CHC a los que previamente se les había realizado QETA.

Para el Tx hepático se siguieron los criterios aceptados por el comité de expertos de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas<sup>2,13</sup>.

La QETA se realizó con anestesia local y si apareció dolor durante el procedimiento se administraron 1 cc de fentanilo y 1-2 cc de midazolam. Se puncionó la arteria femoral colocando un introductor estándar 5F y se utilizaron catéteres estándar 4-5F para cateterizar la arteria hepática propia o las arterias hepáticas lobares (según la localización y el número de nódulos); en tres pacientes con un único tumor menor de 3,5 cm, detectado por técnicas de imagen, se cateterizó supraselectivamente la rama segmentaria correspondiente con microcatéter coaxial 2.3F (Rapid Transit, CORDIS, Miami, EE. UU.).

El procedimiento se realizó introduciendo simultánea y lentamente hasta un total de 10 cc de lipiodol (laboratorios

Guerbet, Aulney Sous-Bois, Francia) y 50 mg de doxorubicina (diluída en 20 cc de suero fisiológico); posteriormente se introdujeron partículas de alcohol de polivinilo (PVA) de 150-500 milimicras (Contour, BOSTON SCIENTIFIC, Cork, Irlanda) hasta conseguir la oclusión arterial. En caso de realizar una QETA lobar o segmentaria se reservaron 3-5 cc de lipiodol para introducirlos en la arteria hepática lobar contralateral, con objeto de infundir el lipiodol por todo el hígado y realizar una tomografía computarizada (TC)-lipiodol (sin contraste intravenoso) a los 21 días para verificar la existencia de posibles nódulos tumorales no detectados por otras técnicas de imagen, así como para obtener información morfológica del resultado inicial de la QETA. No se realizaron sesiones repetidas de forma protocolizada.

En el Departamento de Anatomía Patológica se realizaron cortes coronales y, posteriormente, transversales de 3-5 mm de espesor del hígado explantado, fijando las secciones en formaldehído al 3,7-4% tamponado a pH 7 y estabilizado con metanol. Se eligieron selectivamente secciones de 2,2-0,3 cm y sus lesiones para posterior procesamiento e inclusión en parafina, corte y tinción.

Retrospectivamente se recogieron datos anatomopatológicos macroscópicos de la pieza explantada: número de nódulos, tipo histológico del nódulo (CHC o nódulo displásico II -ND-II-), tamaño de cada uno, encapsulación e infiltración vascular. También se revisaron los cristales microscópicos de cada nódulo para valorar el porcentaje de necrosis conseguido.

Todos estos datos se correlacionaron retrospectivamente con los hallazgos obtenidos por diferentes técnicas de imagen y con datos técnicos de la QETA (número de sesiones realizadas, nivel de embolización -total, lobar o segmentaria- y patrón angiográfico de cada nódulo detectado).

## Resultados

Fueron 15 varones y dos mujeres con una edad media de 54 años (43-67 años), de los que sólo 4 pacientes tenían confirmación histológica previa al Tx hepático. Las características de estos pacientes se reflejan en la tabla 1.

En 12 pacientes se realizó una sola sesión de quimioembolización y dos sesiones en los 5 restantes (por aumento progresivo de la alfa-fetoproteína [dos pacientes] y/o aparición de nuevos nódulos junto con escasa retención de lipiodol en alguno de ellos [tres pacientes]). A 11 pacientes se les realizó una QETA lobar, a 4 una técnica segmentaria supraselectiva con microcatéter y en los dos restantes se embolizó la arteria hepática propia (tratándose de dos de nuestros primeros pacientes en los que iniciamos la técnica con una QETA total).

Sólo hubo complicaciones menores y autolimitadas en dos pacientes (encefalopatía y reacción anafilactoide leves) que cedieron con tratamiento médico, y en otros dos se produjo una lesión endotelial con la QETA que dificultó la técnica del Tx. En ningún paciente hubo un deterioro clínicamente significativo de la función hepática.

En total se detectaron por técnicas de imagen 25 nódulos en 16 pacientes, mientras que en el hígado explantado fueron 32 nódulos en 16 pacientes: 25 CHC y 7 ND-II; 20 de 25 CHC y 5 de 7 ND-II fueron detectados por técnicas de imagen. En el paciente restante se detectó un claro nódulo tumoral por diferentes técnicas de imagen y dudosos nódulos hipovasculares angiográficos que no fijaban lipiodol, que se correspondieron con múltiples e incontables CHC en la pieza quirúrgica.

TABLA 1. Características de los pacientes

CHILD	Etiología cirrosis	t (QETA:Tx)
A	VHB + VHC + alcohol	40
A	VHC	40
A	VHB	53
A	VHC + alcohol	235
A	VHC + porfiria	49
A	VHC	34
B	VHC	107
A	VHC	122
A	VHB	26
A	Alcohol	65
B	VHB + alcohol	170
A	VHB	124
A	Alcohol	121
B	VHB	71
A	VHB	117
B	VHB + alcohol	129
A	VHC	14

CHILD: CHILD en el momento del diagnóstico; t(QETA:Tx): días transcurridos desde la última QETA hasta el trasplante; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C.

La angiografía detectó el mismo número de CHC que otras técnicas de imagen en 15 pacientes (en tres de éstos se detectaron más número de nódulos que CHC en la pieza quirúrgica).

Dieciocho de los CHC tenían un patrón angiográfico hipervascularizado y 7 eran hipo/avasculares.

El tamaño medio de los CHC fue de 3,2 cm (0,4-7,5 cm) y el de los ND-II fue de 1,2 cm (1-1,7 cm) (tabla 2).

En relación con los 25 CHC se consiguió una necrosis mayor al 90% en 17 de ellos (68%), 9 de los cuales estaban totalmente encapsulados y ninguno presentaba infiltración vascular (fig. 1); la necrosis fue del 0-70% en los 8 restantes (todos sin cápsula). En el paciente con incontables CHC la necrosis conseguida fue menor al 30% en cada uno de ellos (todos sin cápsula e hipervascularizados); este paciente junto con otros dos que tenían más de tres CHC fueron los únicos en los que se vio infiltración vascular por alguno de los nódulos y en los que aparecieron metástasis extrahepáticas en el período postrasplante (fig. 2).

En los CHC hipervascularizados conseguimos necrosis masivas en el 94% de los mismos (fig. 1B), mientras que en los hipo/avasculares la necrosis fue menor al 90% en 5 de ellos (fig. 2A).

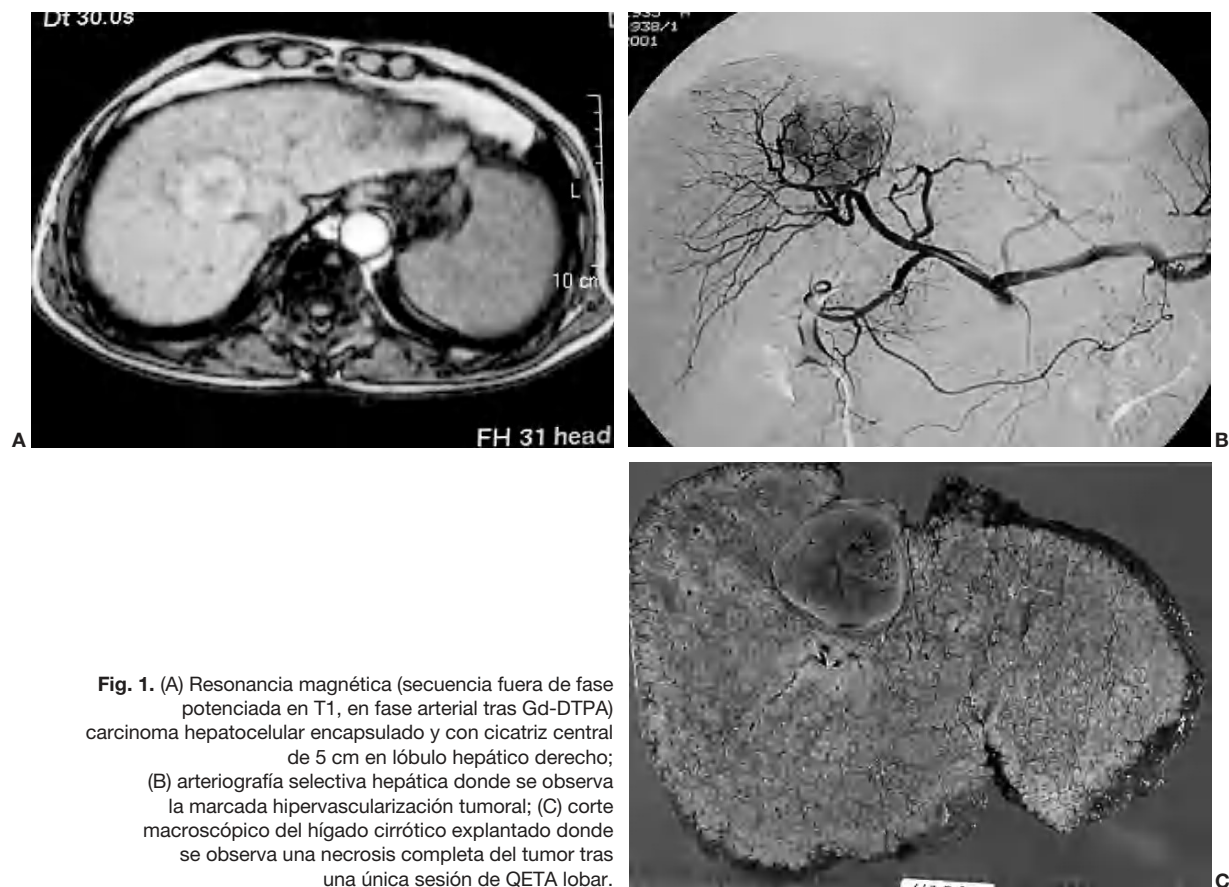
En los 17 CHC donde se consiguió una necrosis > 90% se realizó una QETA lobar en 11 de ellos, segmentaria en 4 y total en dos. En los dos pacientes con 5 o más CHC se realizó una técnica lobar (tabla 2).

En relación con los 7 NDs-II la necrosis fue del 0% en todos ellos, siendo todos no encapsulados y todos (excepto uno) avasculares.

TABLA 2. Correlación entre factores morfológicos y técnicos con la necrosis tumoral

Nódulos imagen	Nódulos en pieza	Tamaño (cm)	Histología nódulo	Cápsula tumoral	Infiltración vascular	Número QETA	Nivel QETA	Patrón angiografía	Necrosis
1	1	3,5	CHC	Sí	No	1	Total	↑ ↑	100%
1	1	5	CHC	Sí	No	1	Lobar	↑ ↑	100%
1	2	1,7-3,5	CHC	No	No	1	Segm	↑ ↑	100%
			CHC					Avascular	0%
1	1	1,5	CHC	Sí	No	1	Total	↑	100%
Múltiples	Múltiples	0,4-4,5	CHC	No	Sí	2	Lobar	↑ ↑	< 30%
4	4	2-3,5	3 CHC	No	No	1	Lobar	CHC (↑ ↑)	CHC (70%-70%-100%)
			1 ND-II					ND-II (avascular)	ND-II (0%)
1	1	2,5	CHC	Sí	No	2	Lobar	↑ ↑	100%
1	1	1,7	CHC	No	No	1	Lobar	↑ ↑	100%
3	4	1	ND-II	No	No	2	Lobar	↑	0%
								Avascular	
2	3	1,8	1 CHC	Sí	No	1	Segm	CHC (↑ ↑)	100%
			2 ND-II	No	No			ND-II (↑ ↑ y avascular)	0%
2	5	0,4-7,5	CHC	Sí (3) No (2)	Sí No	1	Lobar	↑ ↑ (2) Avascular (3)	90% (3) < 60% (2)
1	2	1,2-2	CHC	No	No	1	Lobar	↑ ↑	10%-60%
								Avascular	
1	1	3,5	CHC	No	No	2	Segm	↑ ↑	100%
3	3	2,8-3,5	CHC	No	No (2) Sí (1)	2	Lobar	↑ ↑ (2) Avascular (1)	100%-100%-30%
1	1	1	CHC	No	No	1	Segm	↑ ↑	100%
1	1	4	CHC	No	No	1	Lobar	↑ ↑	100%
1	1	3	CHC	Sí	No	1	Lobar	↑ ↑	100%

CHC: carcinoma hepatocelular; ND: nódulo displásico.



**Fig. 1.** (A) Resonancia magnética (secuencia fuera de fase potenciada en T1, en fase arterial tras Gd-DTPA) carcinoma hepatocelular encapsulado y con cicatriz central de 5 cm en lóbulo hepático derecho; (B) arteriografía selectiva hepática donde se observa la marcada hipervascularización tumoral; (C) corte macroscópico del hígado cirrótico explantado donde se observa una necrosis completa del tumor tras una única sesión de QETA lobar.

Aparecieron en tres pacientes y coincidieron con CHC concomitantes en dos de ellos.

## Discusión

El tratamiento curativo clásico del CHC es su resección, aunque sólo en un 3-30% de los pacientes es posible debido al estadiaje tumoral, pobre función hepatocelular, hipertensión portal, etc.; además, en los pacientes a los que se reseca un tumor, su recurrencia es muy alta (50% a los 3 años y 75% a los 5 años)<sup>13</sup> y la supervivencia a largo plazo baja (10%-40% a los 5 años)<sup>14</sup>.

El Tx hepático ha demostrado tener mejores resultados que la resección tumoral en cuanto a la recurrencia tumoral (14%) y a la supervivencia a corto y largo plazo (81% al año y 58% a los 5 años), siendo esta última muy similar a la supervivencia de pacientes cirróticos sin CHC<sup>15</sup>.

Debido a estos buenos resultados cada vez hay más pacientes con CHC en lista de espera de Tx hepático, siendo ésta una de las causas por las que el tiempo en lista de espera ha aumentado (actualmente es de 6 meses en la Unidad de nuestro hospital). Por ello es razonable emplear tratamientos durante este período que, por una parte "controlen" la enfermedad (evitando su diseminación local y extrahepática) y por otra infraestadien el tumor facilitando su resecabilidad y disminuyendo la incidencia de recurrencias postrasplante.

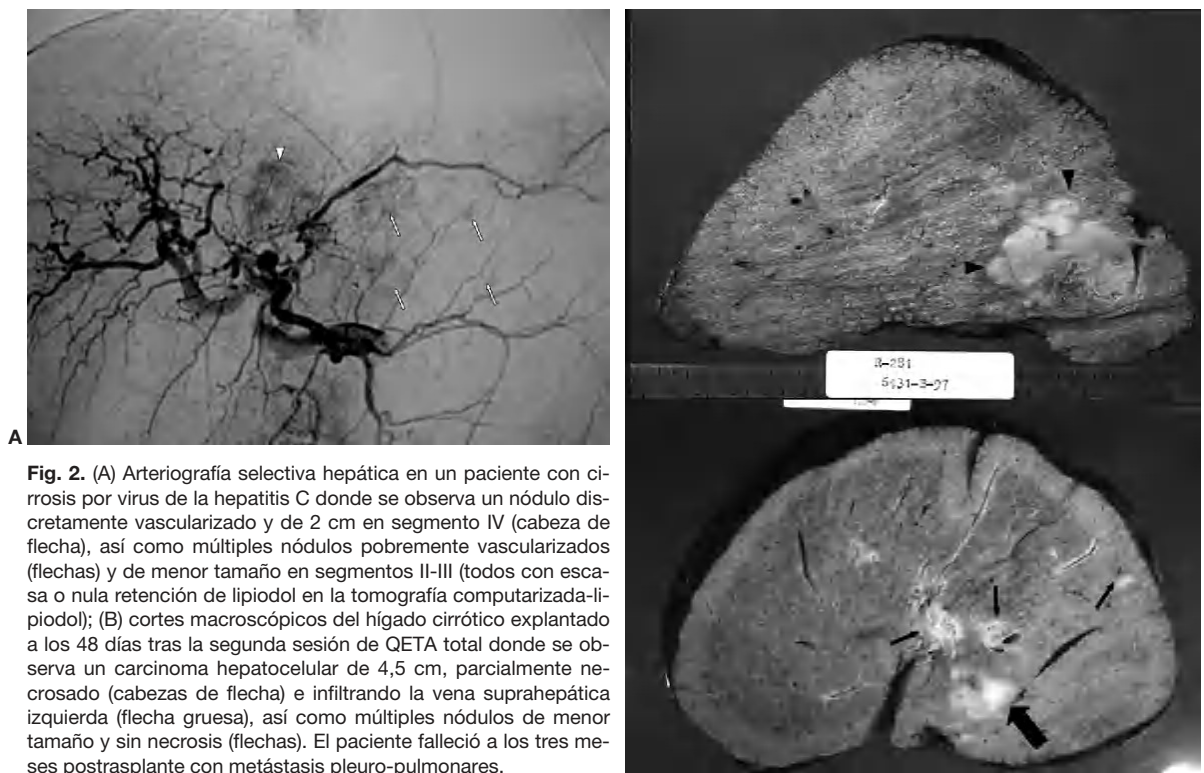
Actualmente son varios los tratamientos que se pueden aplicar con estos fines (ablación por radiofrecuencia, alcoholización, crioablación, etc.) aunque es la QETA (sola o asociada a las anteriores) con la que nosotros tenemos más experiencia.

La QETA con lipiodol y partículas embolizantes pretende conseguir una isquemia tumoral selectiva que, a su vez, potencia el efecto local antitumoral del agente quimioterápico; también supone otra herramienta diagnóstica más en el estadiaje tumoral al poder detectar nódulos tumorales no detectados por otras técnicas realizando un TC a las 3-5 semanas tras la misma.

Frente a los otros procedimientos comentados, y que sólo actúan localmente, la QETA permite tratar amplias zonas del hígado de manera repetida, lo cual tiene su importancia debido al considerable número de nódulos tumorales no detectados por métodos de imagen, y que posteriormente aparecen en los hígados explantados. No obstante, no se ha demostrado una mejoría de la supervivencia a largo plazo con esta técnica<sup>2,6,12-14,16-18</sup>, probablemente porque el pronóstico de estos pacientes no sólo esté relacionado con el CHC, sino también con la cirrosis de base.

Aunque parece claro que las mejores respuestas a la QETA se consiguen con la combinación del quimioterápico asociado a lipiodol y seguido de partículas embolizantes (gelfoam o PVA)<sup>14,17</sup> no está claro si es mejor utilizar doxorubicina (el agente más utilizado) o cisplatino (que para algún autor produce más necrosis y menos efectos secundarios)<sup>6,19</sup>. Incluso hay autores que obtienen buenos resultados sólo con la embolización sin utilizar lipiodol ni quimioterápico<sup>17</sup>.





**Fig. 2.** (A) Arteriografía selectiva hepática en un paciente con cirrosis por virus de la hepatitis C donde se observa un nódulo discretamente vascularizado y de 2 cm en segmento IV (cabeza de flecha), así como múltiples nódulos pobremente vascularizados (flechas) y de menor tamaño en segmentos II-III (todos con escasa o nula retención de lipiodol en la tomografía computarizada-lipiodol); (B) cortes macroscópicos del hígado cirrótico explantado a los 48 días tras la segunda sesión de QETA total donde se observa un carcinoma hepatocelular de 4,5 cm, parcialmente necrosado (cabezas de flecha) e infiltrando la vena suprahepática izquierda (flecha gruesa), así como múltiples nódulos de menor tamaño y sin necrosis (flechas). El paciente falleció a los tres meses postrasplante con metástasis pleuro-pulmonares.

Con todo ello el efecto que produce la QETA sobre el CHC es su necrosis, que llega a ser completa en un 22-62% de los casos<sup>18,19</sup> (fue masiva en el 68% de 15 de nuestros pacientes con menos de 4 CHC). Esta variabilidad de resultados se debe a que los factores que la condicionan son múltiples, y esto es lo que hemos pretendido estudiar retrospectivamente en nuestros pacientes. La importancia radica en que si conocemos estos factores podemos identificar *a priori* un subgrupo de pacientes con CHC que van a ser trasplantados, y en los que podemos conseguir una necrosis completa del tumor; por el contrario, si identificamos nódulos tumorales que van a responder mal con esta técnica podríamos combinarla con otras ablativas para conseguir mayor necrosis tumoral. Además, el hecho de conseguir una necrosis incompleta tiene su importancia para algunos autores que consideran que esto produce una mayor incidencia de recurrencias o de metástasis extrahepáticas, probablemente debido a la falta de cohesión de las células tumorales residuales que favorece su liberación en sangre<sup>10,20</sup>.

El número de CHC es uno de los factores morfológicos que más condicionan la necrosis tumoral, de manera que la multiplicidad de los mismos hace poco efectivo el efecto de la QETA<sup>1,3,18,21</sup>, como pudimos comprobar en los 6 pacientes donde apareció más de un CHC y donde el grado de necrosis media conseguida fue del 60%.

También la presencia de infiltración vascular por el tumor es un factor de mal pronóstico<sup>19</sup>; en nuestra experiencia además este factor se asoció a multinodularidad en los tres pacientes donde apareció y en los que se dieron posteriormente metástasis extrahepáticas (fig. 2).

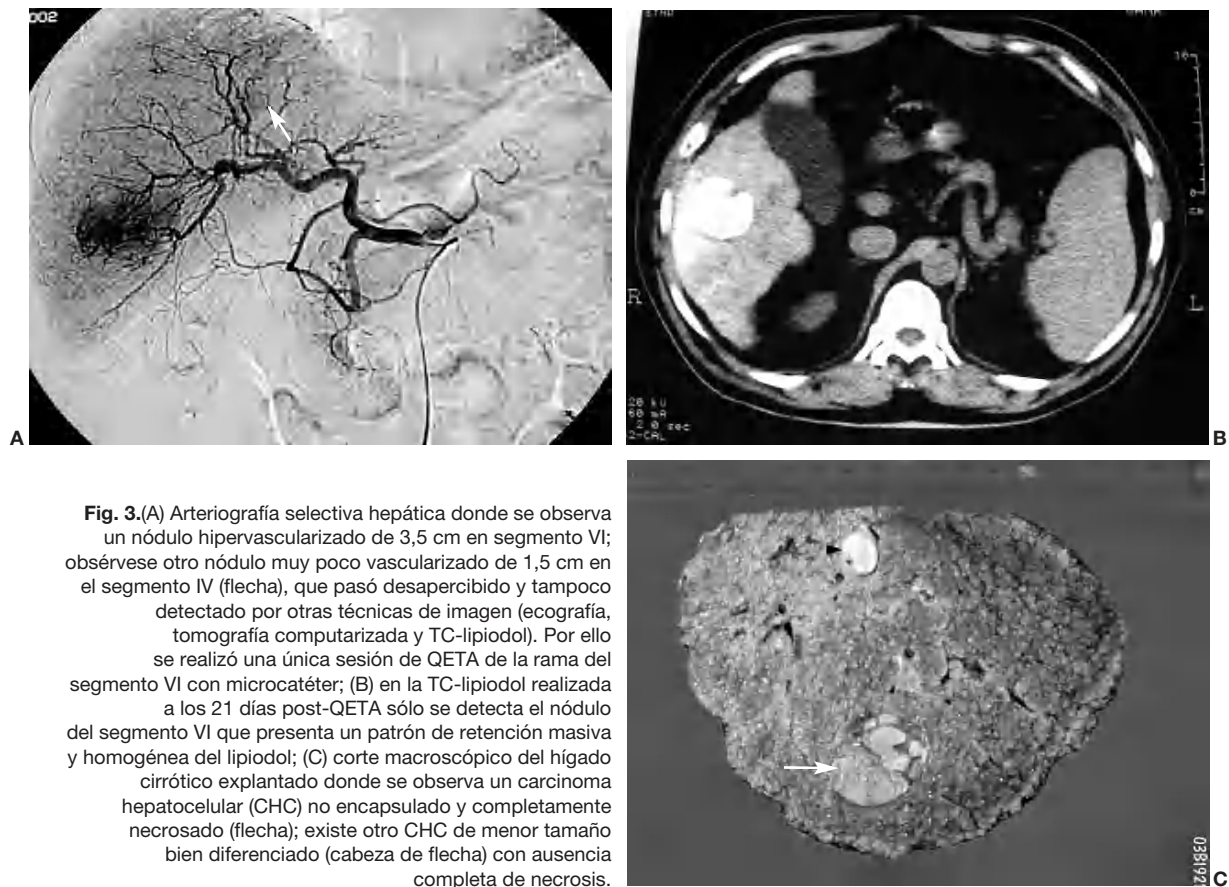
Para algunos autores la existencia de trombosis portal también hace inefectiva la necrosis por QETA<sup>19</sup>, aunque nosotros no

hemos analizado este factor al excluir a estos pacientes para la técnica.

La presencia de cápsula tumoral hace más vulnerable al CHC tras la quimioembolización de manera significativa; hay teorías que sostienen que esto es debido a la naturaleza hialina y avascular de la verdadera cápsula tumoral, que protegería al tumor necrosado de su recanalización a partir de vénulas portales peritumorales microscópicas<sup>9,12</sup>. Nosotros conseguimos necrosis mayores al 90% en todos los 9 CHC encapsulados (fig. 1) y menores al 70% en 8 de 16 tumores no encapsulados; en el paciente con múltiples CHC no encapsulados la necrosis fue casi nula.

En cuanto al grado de necrosis conseguido por la QETA respecto al tamaño tumoral las opiniones son dispares, ya que si bien algunos autores consideran que los CHC menores a 2-3 cm tienen los mejores índices de respuestas completas<sup>9,22</sup>, otros opinan todo lo contrario<sup>1,18</sup>; los hay incluso que defienden claramente el efecto beneficioso de esta técnica para el infraestadio de tumores mayores a 5 cm al reducir el tamaño de los mismos<sup>19</sup>. Nosotros pensamos que el tamaño del tumor (considerado de manera aislada) influye poco en la necrosis, la cual está más condicionada por los factores previamente analizados; así conseguimos necrosis mayores al 90% en 9 de nuestros 10 CHC mayores a 3,5 cm (fig. 1).

Además de estos factores morfológicos hay otros intrínsecos a la técnica que también pueden condicionar el grado de necrosis tumoral. Uno de ellos es el número de sesiones que se realizan, pues si bien muchos autores (al igual que nosotros) prefieren repetirlas secuencialmente<sup>3,4,6</sup>, esto no siempre es posible (ya que el Tx se puede realizar antes de la siguiente sesión) y tampoco está suficientemente demostrado su efecto beneficioso<sup>1</sup>. Nosotros realizamos una nueva sesión de QETA siguiendo los crite-



**Fig. 3.**(A) Arteriografía selectiva hepática donde se observa un nódulo hipervascularizado de 3,5 cm en segmento VI; obsérvese otro nódulo muy poco vascularizado de 1,5 cm en el segmento IV (flecha), que pasó desapercibido y tampoco detectado por otras técnicas de imagen (ecografía, tomografía computarizada y TC-lipiodol). Por ello se realizó una única sesión de QETA de la rama del segmento VI con microcatéter; (B) en la TC-lipiodol realizada a los 21 días post-QETA sólo se detecta el nódulo del segmento VI que presenta un patrón de retención masiva y homogénea del lipiodol; (C) corte macroscópico del hígado cirrótico explantado donde se observa un carcinoma hepatocelular (CHC) no encapsulado y completamente necrosado (flecha); existe otro CHC de menor tamaño bien diferenciado (cabeza de flecha) con ausencia completa de necrosis.

rios de la Organización Mundial de la Salud<sup>13</sup> cuando hay progresión de la enfermedad o una respuesta parcial por alguna técnica de imagen, así como también cuando detectamos aumento progresivo de la alfa-fetoproteína. En los 5 pacientes en los que realizamos dos sesiones (dos con CHC único, uno con 3 CHC, uno con múltiples CHC y otro con múltiples ND-II) sólo conseguimos necrosis masivas en los tres primeros (en total 4 tumores hipervascularizados) (fig. 2B).

Precisamente la hipervascularización tumoral es otro de los factores que más claramente influyen en la necrosis tumoral debido por una parte a que a mayor número de vasos “nutrientes” del tumor mayor es la capacidad de las partículas embolizantes de ocluirlos y, por tanto, de provocar necrosis; por otro lado la hipervascularización también favorece la “vehiculización” del agente quimioterápico por el lipiodol, lo cual potencia su efecto antitumoral *in situ*<sup>1</sup>.

De los 18 CHC hipervascularizados conseguimos necrosis masivas en el 94% de los mismos (fig. 1B), mientras que de los 7 CHC hipo/avascuulares la necrosis fue menor del 90% en 5 de ellos (fig. 2A).

La hipervascularización tumoral está muy relacionada con el patrón de hipercaptación del lipiodol, de manera que a mayor grado de retención de lipiodol en el tumor y su alrededor (detectado en la TC-lipiodol) mayor suele ser el índice de necrosis del mismo<sup>11,23</sup> (fig. 3).

Por otra parte es discutible si el realizar QETA segmentaria produce mayor necrosis tumoral<sup>22</sup>, ya que nosotros hemos con-

seguido necrosis completas realizando quimioembolizaciones lobar y totales. Además, debido a que las técnicas de imagen no detectan todos los nódulos tumorales, el realizar procedimientos supraselectivos puede ser incluso contraproducente, ya que se deja de actuar sobre los nódulos no detectados, como pudimos comprobar en dos de nuestros pacientes (fig. 3).

Los ND displásicos (también llamados macronódulos de regeneración o ND hiperplásicos adenomatosos) se clasifican en dos tipos (dependiendo de sus características histológicas): ND tipo I o “nódulos hiperplásicos adenomatosos ordinarios” que habitualmente carecen de atipias y los ND tipo II o “nódulos hiperplásicos adenomatosos atípicos” que frecuentemente (aunque no siempre, dependiendo de sus características biomoleculares) degeneran en pequeños CHC<sup>24</sup>. Nosotros querríamos incidir en la escasa capacidad de detección por técnicas de imagen de los ND-II, así como en el nulo efecto de la QETA sobre los mismos (ausencia completa de necrosis en nuestros 7 ND-II). Probablemente esto se deba a la vascularización predominantemente portal de estos pequeños nódulos no encapsulados por lo que creemos que es fundamental establecer programas de seguimiento de los pacientes en lista de espera de Tx hepático tras realizar QETA.

A pesar de que las conclusiones que podemos obtener de nuestra serie retrospectiva corta de casos son parciales, pensamos que el CHC “idóneo” para conseguir necrosis importante con la QETA es aquel único, encapsulado, hipervascularizado, con retención importante de lipiodol y sin infiltración vascular (in-

dependientemente de su tamaño, nivel y número de sesiones de quimioembolización).

Los CHC múltiples y/o hipo/avasculares y/o no encapsulados y/o con infiltración vascular experimentan escasa necrosis.

La necrosis producida por la QETA es nula en los nódulos displásicos tipo II.

## Bibliografía

1. Spreafico C, Marchianò A, Regalia E, Frigerio LF, Garbagnati F, Andreola S, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation. *Radiology*. 1994;192:687-90.
2. Carithers RL. AASLD practice guidelines. Liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6(1):122-35.
3. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl*. 2004;10:449-55.
4. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbauer K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl*. 2003;9:557-63.
5. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734-39.
6. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomised controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164-71.
7. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*. 1999;29:62-7.
8. Wong LL, Tanaka K, Komura S. Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers. *Clin Transpl*. 2004;18:227-34.
9. Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M. Hepatocellular carcinoma alter transcatheter hepatic arterial embolization. A histopathologic study of 84 resected cases. *Cancer*. 1994;73:2259-67.
10. Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Sugimachi K. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer*. 1993;72:3593-8.
11. Choi BI, Kim HC, Han JK, Park JH, Kim YI, Kim ST, et al. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. *Radiology*. 1992;182:709-13.
12. Wakasa K, Sakurai M, Kuroda C, Marukawa T, Monden M, Okamura J, et al. Effect of transcatheter arterial embolization on the boundary architecture of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1990;65:913-9.
13. 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. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
14. Uchida M, Kohno H, Kutoba H, Hayashi T, Yamanoi A, Kimoto T, et al. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 1996;20:326-31.
15. Margarit C, Charco R, Hidalgo E, Allende H, Castells L, Bilbao I. Liver transplantation for malignant diseases: Selection and pattern of recurrence. *World J Surg*. 2002;26:257-63.
16. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1990;11:181-4.
17. Bruix J, Castells A, Montaña X, Calvet X, Brú C, Ayuso C, et al. Phase II study of transarterial embolization in european patients with hepatocellular carcinoma: need for controlled trials. *Hepatology*. 1994;20:643-50.
18. Veltri A, Grosso M, Martina MC, Ciancio A, David E, Salizzoni M, et al. Effect of preoperative radiological treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a retrospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1998;21:393-8.
19. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 1997;226(6):688-73.
20. Ravaioli M, Grazi JL, Ercolani G, Fiorentino M, Cescon M, Golfieri R, et al. Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78:1780-6.
21. Taniguchi K, Nakata K, Kato Y, Sato Y, Hamasaki K, Tsuruta S, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization. Analysis of prognostic factors. *Cancer*. 1994;73:1341-5.
22. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology*. 1993;188:79-83.
23. Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, Rampoldi A, Rezakovic I, Zavaglia C, et al. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology*. 1994;19:1115-23.
24. Hytiroglou P, Theise ND, Schwartz M, Mor E, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodules in a series of adult cirrhotic liver explants: issues of classification and nomenclature. *Hepatology*. 1995;21:703-8.

### Declaración de conflicto de intereses.

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.