

EMBOLITZACIÓ HEPÀTICA EN CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR

Dra. Marta Burrel Samaranch
Hospital Clínic. Barcelona

Resum

El carcinoma hepatocel·lular (CHC) és la tercera causa de mortalitat de pacients amb càncer i la principal causa de mort en pacients cirròtics. La majoria dels pacients són diagnosticats en fases intermitges o avançades, essent tributaris únicament de tractaments paliatius. L'embolització hepàtica, associada o no a quimioteràpia intrarterial, és el tractament paliatiu més extensament aplicat en el CHC. En aquest capítol es discuteixen les indicacions, aspectes tècnics i resultats d'aquest tipus de tractament.

Carcinoma hepatocel·lular

El CHC es la quinta neoplàssia més freqüent en el món, amb més de 500.000 nous casos a l'any, essent la tercera causa de mortalitat per càncer. Actualment existeix un augment de la seva incidència als països occidentals i EE.UU. En un 90% dels casos el tumor es desenvolupa sobre un fetge cirròtic, i és la principal causa de mort en aquest grup de pacients. El principal factor de risc pel desenvolupament del CHC es la cirrosi hepàtica de qualsevol etiologia, amb una incidència anual del 2-6%. En aquests pacients es realitza un seguiment intencionat mitjançant una ecografia d'abdomen i la determinació d'alfafetoproteïna (AFP) cada sis mesos amb l'objectiu de detectar el tumor en una fase inicial (Estadi A de la Classificació BCLC). Aquest estadi inicial inclou aquells tumors únics de mida inferior a 5 cm o bé un màxim de tres lesions <3 cm sense afectació vascular tumoral ni extensió extrahepàtica. En aquests tumors serà possible l'aplicació de tractaments curatius. A pesar d'això, només en un 30% dels casos s'aconsegueix diagnosticar el tumor en un estadi inicial. En la majoria dels casos el tumor es diagnostica en fase intermitja-avançada (Estadis B/C) en forma de tumors multinodulars amb o sense afectació vascular i extrahepàtica, en els quals únicament es podran aplicar tractaments paliatius. Finalment, un 20% dels casos són detectats en un estadi terminal (Estadi D), en el que el tractament a aplicar serà exclusivament simptomàtic.

Les opcions terapèutiques del CHC es poden classificar en aquelles que són potencialment curatives i les que tenen finalitat paliativa. Amb els tractaments de finalitat curativa s'obtenen respostes complertes en una proporció notable de casos, amb millora de la supervivència; aquests són la resectió hepàtica, el transplantament hepàtic i l'ablació percutània. D'altra banda, els tractaments paliatius en pacients amb CHC avançat no terminal no pretenen erradicar la malaltia, però en alguns casos poden induir bona resposta i fins i tot millorar la supervivència; els tractaments paliatius inclouen l'embolització transarterial hepàtica (EA), la quimioembolització (QME) amb doxorubicina o altres citostàtics –cisplatí, mitomicina C-, la lipiodolització arterial amb quimioteràpics, els tractaments hormonals bloquejadors de receptors estrogènics (Tamoxifè), la radioteràpia intraarterial amb isòtops radiactius (^{131}I , ^{90}Y), la immunoteràpia i el tractament amb octeòtrids, entre

d'altres. La EA/QME és el tractament paliatiu més utilitzat i estudiat en el CHC. A diferència d'altres tractaments paliatius, aquesta tècnica ha demostrat la seva eficàcia ja que la seva aplicació retrassa la progressió tumoral. La quimioembolització hepàtica indueix una resposta parcial en 15-55% dels pacients i retarda la progressió tumoral. S'ha demostrat un efecte beneficiós per part tant de l'embolització com de la quimioembolització, encara que només la quimioembolització hepàtica ha pogut demostrar el seu efecte en la milloria de la supervivència .

Embolització / Quimioembolització arterial

L'embolització arterial associada o no a quimioteràpia intrarterial és un procediment locorregional que s'utilitza per aconseguir una necrosi tumoral mitjançant l'oclusió de les artèries nutrícies de la neoplàsia. La irrigació normal del fetge procedeix en el 70% de la vena porta i el 30% restant de l'artèria hepàtica. Aquesta doble irrigació permet realitzar amb seguretat una oclusió de l'artèria sense produir isquèmia del parènquima no tumoral.

Aquesta vascularització particular del fetge s'inverteix en els tumors hepàtics, on la vascularització predominant procedeix de l'artèria hepàtica; aquesta situació dona la base per produir una necrosi dels tumors hepàtics.

L'embolització i la quimioembolització arterial són els tractaments paliatius aplicats de forma més extesa. L'embolització hepàtica consisteix en administrar agents que obstrueixen l'artèria hepàtica i produir així una necrosi dels nòduls de CHC. Les substàncies administrades poden ser varies, la més freqüentment administrada és l'esponja de fibrina (Spongostan/Gelfoam). Aquest agent emboligen pot ser aplicat sol o a continuació de l'administració d'un agent quimioteràpic barrejat amb Lipiodol: el conjunt d'aquest procediment es defineix com quimioembolització. Els agents citotòxics més utilitzats són doxorubicina, mitomicina C i cisplatí. El Lipiodol queda teòricament fixat a les cèl.lules tumorals hepàtiques ja que no pot ser eliminat per les cèl.lules de Kupffer (absents en els nòduls neoplàsics en estadis avançats), i permet així una actuació més local i menys sistèmica dels agents quimioteràpics. El Lipiodol presenta una densitat molt elevada; això s'ha de tenir en compte en els estudis de Tomografia Computeritzada (TC) perquè pot interferir en la detecció d'hipervascularització intratumoral, que és el signe radiològic principal de la presència de restes i/o recidiva tumoral.

Indicacions de l'embolització arterial

Els candidats a quimioembolització hepàtica són pacients en estadi intermig (B) de la classificació BCLC, és a dir, pacients que presenten tumor multinodular assintomàtic, sense invasió vascular ni extrahepàtica i amb funció hepàtica preservada (classificació Child-Pugh A). Pacients amb classificació Child-Pugh B o C han de ser exclosos, ja que l'insult isquèmic resultant d'aquest tractament pot portar a efectes adversos greus, el principal corresponent a la descompensació de l'hepatopatia. És en aquest grup de pacients seleccionats on s'ha

observat una major taxa de respostes objectives que, en última instància, impactarà positivament en la seva supervivència.

Materials utilitzats

L'obstrucció de l'artèria hepàtica es pot obtenir a través d'una oclusió extrínseca o mitjançant la injecció intravascular d'un agent embolitzant. L'obstrucció extrínseca consisteix en la lligadura quirúrgica de l'artèria hepàtica; aquesta tècnica va ser utilitzada fa anys, sobretot en casos d'hemoperitoni secundari a ruptura tumoral. Presenta una elevada taxa de morbimortalitat i una revascularització precoç de la circulació intrahepàtica per formació de circulació colateral.

L'embolització es realitza mitjançant la injecció intrarterial de diferents agents, tals com esponja de fibrina o spongostan, alcohol de polivinil (PVA), espirals metàl·lics, microesferes de midó, cianoacrilat i inclús coàguls de sang autòloga. *Esponja de fibrina o «spongostan»*: És el material més utilitzat. Es tracta d'un material reabsorbible que produeix una obstrucció mecànica amb una reacció inflamatòria de la paret vascular. La seva acció té lloc en estimular la coagulació per desintegració plaquetària i la subseqüent alliberació de tromboplastina i trombina. Degut a aquest efecte fonamentalment hemostàtic, l'obstrucció que s'obté no és definitiva i el vas es recanalitza en un plaç de 7-30 dies. El spongostan s'administra en forma de partícules de 1 mm tallades manualment i barrejades amb un medi de contrast iodat. L'ús del pols de fibrina no s'aconsella, ja que pot provocar obstruccions més distals amb el conseqüent risc d'isquèmia de vies biliars. El mateix passa amb els *cianoacrilats*, que són materials líquids; a més, aquest material requereix expertesa tècnica. *Alcohol de polivinil (PVA)*: Es tracta d'un material d'embolització no reabsorbible que provoca una oclusió vascular permanent. Es presenta en forma de partícules calibrades i envasades en funció de la mida, que oscil·la entre 100 i 1.000 µm. La mida aconsellada de les partícules a l'embolització hepàtica és superior a 500 µm, amb això s'evita el seu pas als espais sinusoidals i el risc de necrosi hepàtica i isquèmia dels conductes biliars. En cas d'embolitzacions supraseductives de les artèries nutrícies del tumor es poden utilitzar partícules de mida menor. Degut a la seva morfologia irregular, les partícules d'alcohol de polivinil tenen tendència a aglutinar-se tant en els vasos sanguinis com a l'interior del microcatèter. Això pot comportar problemes tècnics en la utilització de microcatèters i provocar una embolització vascular més proximal de la desitjada. Actualment el PVA es presenta també en forma de *Microesferes*. Aquestes són partícules d'embolització esfèriques, biocompatibles i deformables. Estan perfectament calibrades i es presenten envasades per mides. Poden estar compostes de derivats del PVA (Contour, Boston Scientific; Bead Block, Biocompatibles) o de Tris-acril-gelatina (Embosphere, Biosphere Medical). Degut a la morfologia i composició, aquestes partícules produeixen oclusió vascular permanent. *Espirals metàl·lics*: Són filaments metàl·lics de diferents aleacions que s'introdueixen linialment a través del catèter i un cop alliberats a la llum vascular adquireixen una morfologia preformada. Es presenten en diferents formes i mides. Els espirals metàl·lics provoquen una oclusió de vasos de mitjà i petit calibre. La seva utilització en tumors hepàtics es desaconsella perquè produeixen una oclusió vascular proximal i permanent que impedeix per una banda la reembolització posterior i per altra banda afavoreixen la formació de circulació colateral.

Procediment

Embolització arterial

Aquest tractament es realitza habitualment amb anestèsia local i a través del cateterisme d'una artèria perifèrica. L'accés més utilitzat és l'artèria femoral, encara que també es pot accedir a l'arbre vascular a través d'artèries axilar, humeral i radial. En primer lloc es realitza un estudi angiogràfic del tronc celíac, artèria mesentèrica superior i selectiu de l'artèria hepàtica, amb l'objectiu d'identificar les possibles variants anatòmiques de l'artèria hepàtica, valorar la irrigació tumoral, localitzar les lesions tumorals i per últim, confirmar la permeabilitat portal. Posteriorment es procedeix a la cateterització supraseductiva de les artèries que irriguen el tumor. En aquest punt s'injecta l'agent embolitzant fins a obtenir l'obstrucció arterial. La utilització de microcatèters ha suposat un desenvolupament tècnic important, ja que permet realitzar cateterismes més selectius que eviten la injecció del material embolitzant en el parènquima hepàtic no tumoral, i redueixen al màxim el reflux al territori digestiu i a l'artèria cística, minimitzant per tant el risc de colecistitis isquèmica. Finalment, es realitza un estudi angiogràfic per confirmar la correcta oclusió de les artèries embolitzades.

Quimioteràpia/Quimioembolització intrarterial

La quimioteràpia intrarterial consisteix en l'administració intraarterial d'agents citostàtics. L'agent quimioteràpic pot ser administrat com a tractament únic o bé seguit d'una embolització arterial; a aquest procediment se'l denomina quimioembolització.

Habitualment, els agents citostàtics s'administren barrejats amb lipiodol. Es tracta d'un contrast liposoluble constituït per un éster d'àcids grassos que conté un 38% de iode. Aquest contrast es fixa selectivament a les cèl·lules tumorals ja que en aquestes hi ha un menor aclariment degut a l'absència o menor proporció de cèl·lules de Kupffer. Aquesta característica del Lipiodol permet utilitzar-lo com a vehicle de transport de fàrmacs antineoplàsics per augmentar la seva efectivitat i reduir la toxicitat sistèmica. La tècnica utilitzada a la quimioembolització és la mateixa que en l'embolització hepàtica. La dosi de quimioteràpic s'ajusta a la funció hepàtica existent. El 75% de la dosi s'injectarà en el fetge tumoral i el 25% restant a branques arterials que irriguen el fetge per actuar sobre possibles clones tumorals no detectades per estudis d'imatge. Els agents quimioteràpics més utilitzats són la doxorubicina i el cisplatí, encara que no existeixen estudis controlats que hagin demostrat la superioritat de cap d'ells respecte a l'altre.

L'agent quimioteràpic també pot ser administrat junt a l'agent embolitzant de forma encapsulada amb l'objectiu de disminuir els efectes tòxics sistèmics del citostàtic i obtenir una major concentració d'aquest dins el tumor. S'han investigat diferents formes d'encapsulament per tal de permetre una alliberació progressiva més local de l'agent quimioteràpic. Amb l'objectiu de valorar l'eficàcia d'aquest tipus de tractament s'han publicat alguns estudis preliminars en els quals es descriu una resposta tumoral inicial d'un 37-53%.

Tolerància al tractament

La EA/QEA és un procediment habitualment ben tolerat. Generalment s'acompanya del síndrome postembolització (60-80% dels pacients) que consisteix en febre, dolor abdominal, ili paralític amb nàusees y vòmits que no solen persistir més enllà de 48-72 hores. La utilització d'antibiòtics profilàctics no està indicada ja que la febre és secundària a la necrosi tumoral que es produeix i és un predictor de la resposta tumoral.

Altres complicacions més greus, encara que infreqüents, associades a l'oclusió arterial, són la colecistitis isquèmica, els abscessos hepàtics o estenosis biliars. Poden aparèixer també complicacions relacionades amb la quimioteràpia (alopècia, aplàssia medular, reaccions dèrmiques, insuficiència renal). La mortalitat relacionada amb el tractament pot donar-se fins en un 4% dels casos encara que pot arribar a ser del 20% en pacients mal seleccionats amb major grau d'insuficiència hepàtica.

Contraindicacions

La realització d'aquest tractament està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica, es a dir, pacients cirròtics en estadi Child-Pugh C o B amb alguna descompensació, ja que comporta un major risc de morbimortalitat sense produir cap impacte positiu en la supervivència. Tampoc està indicat en tumors amb extensió extrahepàtica, trombosi portal parcial o total de les branques principals o segmentàries portals, sigui o no d'origen tumoral, en casos de fluxe hepatofugal o presència de derivacions portosistèmiques. En casos d'afectació portal, on hi hauria un risc molt alt d'insuficiència hepàtica secundària a la isquèmia, es pot realitzar quimioteràpia intraarterial o lipiodolització. Altres contraindicacions estan relacionades amb la impossibilitat tècnica de realitzar el procediment, com l'oclusió permanent de les artèries tumorals i repermeabilització tumoral per colaterals. Per últim, altres contraindicacions estarien relacionades amb els efectes adversos de la quimioteràpia.

Resposta al tractament i supervivència

La valoració de la resposta al tractament es realitza mitjançant una tomografia computeritzada espiral (TC) o ressonància magnètica (RM) en un període no inferior a un mes d'haver realitzat el tractament. S'utilitzen els criteris de l'OMS modificats tenint en compte l'àrea de necrosi tumoral i no únicament la disminució de la mida tumoral. D'acord amb aquests criteris es defineix com a *resposta completa*: desaparició de tumor viable; *resposta parcial*: reducció de més d'un 50% de tumor viable; *progressió*: augment de més d'un 25% o aparició de noves lesions; *estabilitat*: quan no hi ha resposta parcial ni progressió. La resposta completa i parcial es defineixen com respostes objectives. La resposta completa s'aconsegueix en menys d'un 2% dels casos. La taxa de respostes objectives amb l'embolització i la quimioembolització oscil·len entre un 16 i un 61% i en el cas de la quimioteràpia intrarterial entre un 12 i un 42%. Aquesta taxa de respostes objectives es tradueix en un enlentiment de la progressió tumoral i de l'aparició de trombosi portal tumoral. L'impacte de la EA-QEA en la supervivència s'ha demostrat recentment. A l'any 2002 van aparèixer publicats dos estudis controlats i

aleatoritzats que mostraven una milloria en la supervivència en pacients tractats amb QEA. En un d'ells, realitzat en el nostre centre, els pacients es van aleatoritzar en tres grups: control, tractament amb QEA i tractament amb EA; en un altre estudi realitzat a Hong Kong es comparava la QEA amb un grup control. En ambdós estudis es va identificar que la resposta al tractament era un predictor independent de supervivència. A més, un estudi metanalític realitzat amb els set estudis controlats i aleatoritzats existents a la literatura, en els quals es comparava la QEA/EA enfront a un grup control, va demostrar també aquest impacte positiu en la supervivència als dos anys (41% en el grup de tractament QEA/EA; 27% en el grup control). En quant als estudis realitzats fins el moment actual amb quimioteràpia intrarterial s'han mostrat resultats prometedors però sense cap impacte sobre la supervivència, essent necessaris més estudis controlats en el futur.

En conclusió, la quimioembolització hepàtica és un procediment segur i ben tolerat que augmenta la supervivència en pacients seleccionats. El desenvolupament de la tècnica d'embolització ha d'estar encaminat a augmentar l'eficàcia terapèutica, utilitzar agents d'embolització més permanents, augmentar l'efecte local de la quimioteràpia alhora que disminuir els efectes adversos sistèmics, i finalment a mantenir l'efecte antitumoral per retrassar la progressió tumoral.