

# ALCOHOLIZACIÓN PERCUTÁNEA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA.

P. Rendón-Unceta, M. A. Macías-Rodríguez, G. Santamaría-Rodríguez, C. Navarro-López

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

## Resumen

**Objetivo:** Asistimos a un aumento en el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) en fase precoz con posibilidades terapéuticas. La inyección percutánea de alcohol (IPA) se propone como tratamiento con finalidad curativa en pacientes no quirúrgicos. Analizamos los resultados, en la práctica clínica diaria, del tratamiento mediante IPA del CHC de pequeño tamaño y las variables relacionadas con la supervivencia.

**Pacientes y método:** Se trataron mediante alcoholización percutánea guiada por ecografía los pacientes cirróticos diagnosticados de CHC, que presentaban un nódulo único menor de 6 cm. o un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm. Al mes del tratamiento se realizó TC o RM y si existía resto tumoral se inició un nuevo ciclo. Se hizo seguimiento cada 3 meses con ecografía y cada 6 meses con RM/TAC. Ante una recidiva se planteó nuevo tratamiento.

**Resultados:** Fueron tratados 106 pacientes cirróticos con 121 nódulos, de un tamaño medio de  $31 \pm 12$  mm, 86 en grado A de Child-Pugh y 21 en grado B. Tras un seguimiento medio de  $34 \pm 27$  meses la supervivencia global a 1, 3, 5 y 7 años fue del 85.3%, 54%, 28.2% y 17.4%, significativamente mayor en pacientes con mejor función hepatocelular. No observamos diferencias en relación con el tamaño, nº de nódulos ni niveles de alfa-fetoproteína. Se consiguió necrosis completa en 50 pacientes de 68 valorados (73%) y presentaron recidiva 32 (64%). En 17 de estos últimos pacientes se realizó un nuevo tratamiento. La supervivencia fue mayor en los pacientes con recidiva que recibieron tratamiento frente a los que no lo hicieron.

**Conclusiones:** La Inyección Percutánea de Alcohol es eficaz en el tratamiento del CHC de pequeño tamaño, especialmente en sujetos en grado A de Child-Pugh. Un seguimiento es-

trecho y el re-tratamiento de la recidiva pueden mejorar la supervivencia.

**Palabras clave:** Carcinoma hepatocelular. Inyección percutánea de alcohol. Tratamiento percutáneo.

## Introducción

La aparición de un carcinoma hepatocelular (CHC) en los sujetos con cirrosis hepática es una de las complicaciones que condicionan el devenir de estos pacientes. La aplicación generalizada de programas de vigilancia periódica con estudios ecográficos ha permitido diagnosticar un número creciente de pacientes con CHC en fases evolutivas precoces, con posibilidades terapéuticas<sup>1</sup>. Sin embargo, la resección hepática y el trasplante de hígado sólo son aplicables en un número reducido de sujetos. Esto ha condicionado el desarrollo de otras terapéuticas potencialmente curativas como la inyección percutánea de alcohol (IPA). La sencillez de esta técnica, junto a los resultados obtenidos, ha favorecido su utilización<sup>2</sup>.

El objetivo de este estudio es analizar los resultados de esta técnica en la práctica clínica habitual, analizando la supervivencia, factores relacionados con la misma y su tolerancia

## Pacientes y método

**Criterios de inclusión.** Se incluyeron pacientes con CHC uninodular con tamaño menor o igual a 6 cm. o con un máxi-

mo de 3 nódulos menores de 3 cm., sin invasión vascular ni enfermedad tumoral extrahepática y con buena función hepatocelular (Child-Pugh A ó B), no candidatos a resección o trasplante hepático.

**Técnica.** Premedicamos al paciente con Meperidina y realizamos la técnica bajo sedación con Midazolam, aplicamos anestesia local sólo en las entradas intercostales que resultaban especialmente dolorosas para el paciente y en las lesiones superficiales. Utilizamos aguja Chiba de 9 ó 15 cm. de longitud y de 22 G de calibre y se inyectó en cada sesión alcohol absoluto estéril en un volumen variable (1-10 cc) según tamaño de la lesión, difusión del alcohol y tolerancia del paciente. Finalizada la administración de alcohol la aguja se limpió con suero y se mantuvo unos segundos en tejido no tumoral, para evitar la difusión del alcohol a la superficie del hígado se realizaron sesiones repetidas, en días sucesivos o alternos, hasta alcanzar un volumen total estimado según el tamaño del nódulo siguiendo la fórmula de la esfera  $(4/3\pi(r+0.5)^3)^1$ . Al mes de finalizar el tratamiento se realizó TAC o RM con contraste y si persistían áreas vascularizadas se repetían las sesiones. Si existía tumor viable tras un segundo ciclo de sesiones se consideraba fracasado el tratamiento y se daba por concluido. Los pacientes fueron seguidos cada 3 meses con ecografía y alfafetoproteína (AFP) y cada 6 meses con TAC o RM. En los casos de recidiva se planteó nuevo tratamiento.

**Análisis estadístico.** Los valores son expresados como media ( $\pm$  desviación estándar) El método de Kaplan-Meier y el test Long-rank fue utilizado para valorar la supervivencia y factores relacionados. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado para la significación estadística.

Analizamos la supervivencia global y en relación con la función hepática, tamaño y número de nódulos, valores de alfafetoproteína, grado de necrosis y recurrencia.

## Resultados

**Pacientes.** Desde Abril de 1989 a Diciembre de 2007 fueron tratados, de forma consecutiva, 106 pacientes, 57 varones, con edad media de  $68 \pm 7,6$  años, con 121 tumores (94 uninodular, 9 binodular y 3 con 3 nódulos), con un tamaño medio de  $31 \pm 12,1$  mm. (tabla 1). Respecto a la función hepática, 86 pacientes presentaban un grado A de Child-Pugh y 21 un grado B. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para recibir el tratamiento.

En el seguimiento hubo 33 pacientes con necrosis incompleta o con recidiva que se sometieron a nuevo tratamiento del CHC (24 nueva IPA, 8 quimioembolizaciones intraarterial (QETA) y una resección).

**Eficacia del tratamiento.** Tras un seguimiento medio de  $34 \pm 27$  meses, la supervivencia a 1, 3, 5 y 7 años fue del 85.3%, 54%, 28.2% y 17.4% respectivamente (figura 1). Los pacientes con mejor función hepática, grado A de Child-Pugh, presentaron supervivencias mayores que los pacientes

**Tabla 1. Características de los 106 pacientes cirróticos.**

Características clínicas	
Edad	68 años (38-81)
Sexo	49 mujeres, 57 varones
Etiología	57 VHC 25 Alcohol 12 VHC y alcohol 7 VHB 2 VHB y alcohol 2 criptogenética 1 VHC y hemocromatosis
Child-Pugh	85 A / 21 B
Características del tumor	
Nº nódulos	94 uninodular 9 binodular 3 trinodular
Tamaño	31 mm (8 - 60)

en grado B ( $p = 0.0001$ ) (figura 2), con supervivencias a 1, 3, 5 y 7 años del 86.6%, 59.1%, 35.9% y 22.2% para los pacientes en grado A y del 79.4%, 30.5%, 0% y 0% para los pacientes en grado B. En el seguimiento fallecieron 42 pacientes del grado A de Child-Pugh y 14 del grado B. La causa del fallecimiento se relacionó con progresión del CHC en 27 pacientes en grado A y en 5 en grado B y por insuficiencia hepática en 5 pacientes en grado A y en 6 en grado B. No hubo diferencia en la supervivencia en función de los niveles séricos de alfafetoproteína, número de nódulos tratados, ni tamaño de los mismos (mayor o menor de 30 mm.).

El grado de necrosis obtenido fue valorado en 68 pacientes (a partir del año 2000). La necrosis fue completa en 50 pacientes, con supervivencia a 1, 3, 5 y 7 años del 95.6%, 76.9%, 42% y 33%, e incompleta en 13 con supervivencia a 1-, 3- y 5 años del 75%, 37.5% y 0 ( $p=0.0008$ ) (figura 3). En 5 pacientes con necrosis incompletas se completó tratamiento con QETA o resección. Tras conseguir una necrosis completa, 32 pacientes (64%) presentaron recidiva, local o a distancia y en 17 se aplicaron nuevos tratamientos. En este último grupo la supervivencia fue mejor que en los pacientes con recidiva sin nuevo tratamiento ( $p=0.0005$ ) (figura 4).

**Complicaciones.** Se realizaron un total de 640 sesiones de alcoholización. Presentaron complicaciones 14 pacientes (13%). Fueron relevantes 3 (2.8%), el desarrollo de un absceso subfrénico y un neumotórax que precisaron drenaje y una colecistitis que respondió a tratamiento médico. En 4 pa-

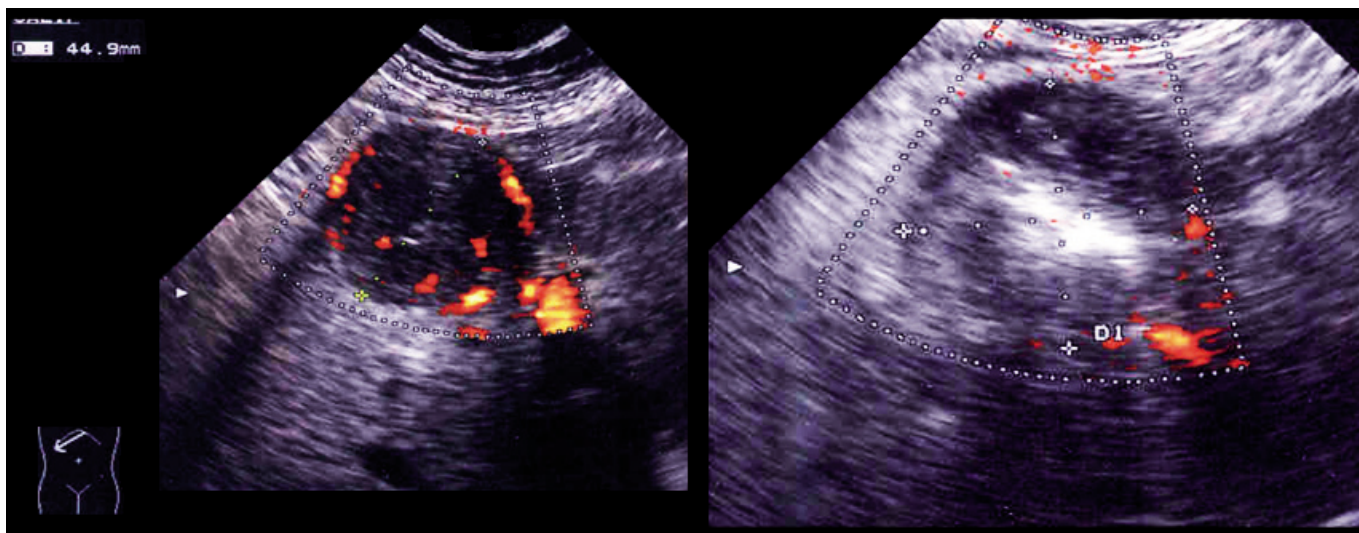


Figura 1

Imagen ecográfica de un carcinoma hepatocelular de 45 mm. La imagen de la izquierda muestra el tumor antes de su tratamiento, detectándose con el power-Doppler flujo en el interior y periferia de la lesión. En la imagen de la derecha, tras su alcoholización, presenta un centro hiperecoico y no muestra flujo.

cientes hubo una reacción vagal, en 2 aumentos de la tensión arterial y en uno una convulsión, requiriendo medicación. Dos cirróticos presentaron un hematoma de pared e intrahepático respectivamente sin repercusión hematómica. Dos pacientes presentaron metástasis subcutáneas en el trayecto de la punción; en uno, sin diseminación intrahepática, se resecó sin problemas y en el otro no se actuó al presentar recidiva multinodular.

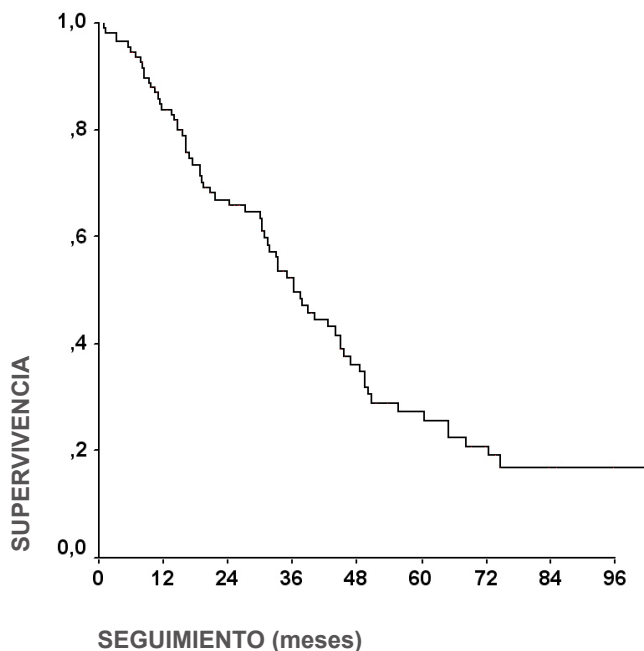


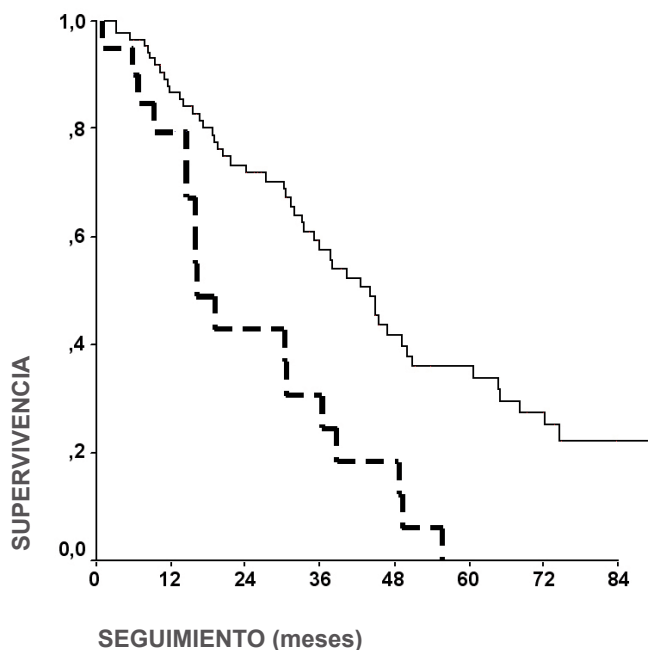
Figura 2

Gráfico mostrando la supervivencia global de los 106 pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular tratados mediante alcoholización percutánea.

## Discusión

Con los avances en el manejo de las complicaciones asociadas a la cirrosis, que ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes, y la aplicación de programas de vigilancia para el diagnóstico del CHC, asistimos a un aumento en la detección de este tumor en fase precoz, con posibilidad de tratamiento eficaz<sup>3</sup>. Los tratamientos con intención curativa son la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación. Las opciones quirúrgicas, resección y trasplante, son de elección pero su aplicabilidad es baja<sup>4</sup>. En los últimos 20 años se ha desarrollado como alternativa válida la ablación percutánea, que actúa destruyendo de forma local el tumor y preserva al máximo la función hepática. Son varias las técnicas disponibles, que persiguen una necrosis química (alcohol, ácido acético) o térmica (radiofrecuencia, láser, crioterapia). El alcohol aplicado actúa por desnaturalización proteica, deshidratación celular y trombosis de los vasos tumorales. Es una técnica sencilla, que no requiere de equipos especiales, y ello ha permitido su difusión.

Siguiendo los criterios propuestos por el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), la ablación percutánea se indica en pacientes con CHC en fase inicial, es decir, con nódulo único menor de 5 cm o un máximo de 3 nódulos no mayores de 3 cm, sin afectación vascular ni extrahepática, asintomático y con función hepatocelular conservada<sup>5</sup>. Con esta indicación, los resultados de diferentes series permiten establecer que la IPA mejora la evolución natural de este tumor, con supervivencias a 3 años del 46-67% y a 5 años del 27-41%<sup>6-9</sup>. En nuestro hospital, hemos tratado 106 pacientes con estos criterios, tan sólo 5 pacientes tenían un tumor entre 5 y 6 cm, bien delimitado y de fácil acceso y fueron incluidos al inicio de la serie cuando los criterios de tamaño no estaban bien definidos, con supervivencias a 3 años del 54%, a 5 años del 28% y a 7 años del 17%. Como se comunica en la literatura, los resultados fueron significativamente mejores en los

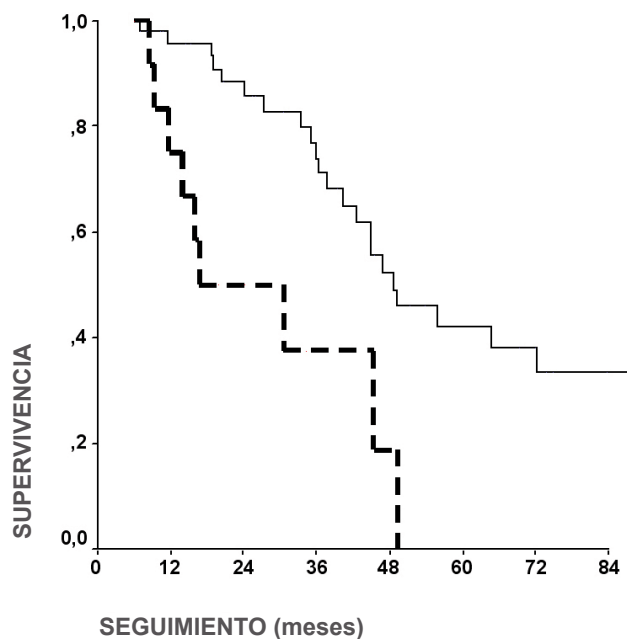


**Figura 3**

Gráfico que muestra la supervivencia de los pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular tratados mediante alcoholización percutánea en relación con la función hepática. La supervivencia de los pacientes en grado A de Child-Pugh (línea continua) es significativamente superior a los pacientes en grado B (línea discontinua), ( $p=0.0001$ ).

pacientes en grado A de Child con supervivencia a 3, 5 y 7 años del 59, 36 y 22% respectivamente, mientras que ningún paciente en grado B de Child sobrevivió más de 5 años<sup>7-10</sup>. El 43% de los fallecimientos en pacientes en grado B de Child se debió a insuficiencia hepática, y solo representó el 12% en los pacientes en grado A en los que la progresión del tumor representó la causa de exitus en el 64%. Esto nos ha llevado en los últimos años a ser más restrictivos en la inclusión de pacientes con deterioro de la función hepática, valorando en ellos otros factores como edad, tamaño del nódulo, accesibilidad del mismo, etc.

El objetivo de la alcoholización percutánea es conseguir la necrosis completa, así el criterio principal de buena respuesta al tratamiento será la ausencia de vascularización que valoraremos con la ecografía con contraste, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Su consecución depende principalmente del tamaño del tumor, alcanzándose en el 80% de los tumores menores de 3 cm y solo en el 55% de los mayores de este tamaño<sup>11</sup>. En tumores de mayor tamaño, la presencia de septos fibrosos que impiden la difusión del alcohol y la presencia de nódulos satélites, restan eficacia a la técnica<sup>7, 10, 12</sup>. En nuestra experiencia, logramos una necrosis completa, valorada por falta de vascularización en las técnicas de imagen, en el 73% de los pacientes, y en este grupo de pacientes la supervivencia fue mayor. A diferencia de lo comunicado en la literatura, en nuestra serie no encontramos relación entre el tamaño tumoral y la supervivencia y grado de necrosis obtenido. Una apreciación subjetiva nuestra es que la accesibilidad del tumor es un factor



**Figura 4**

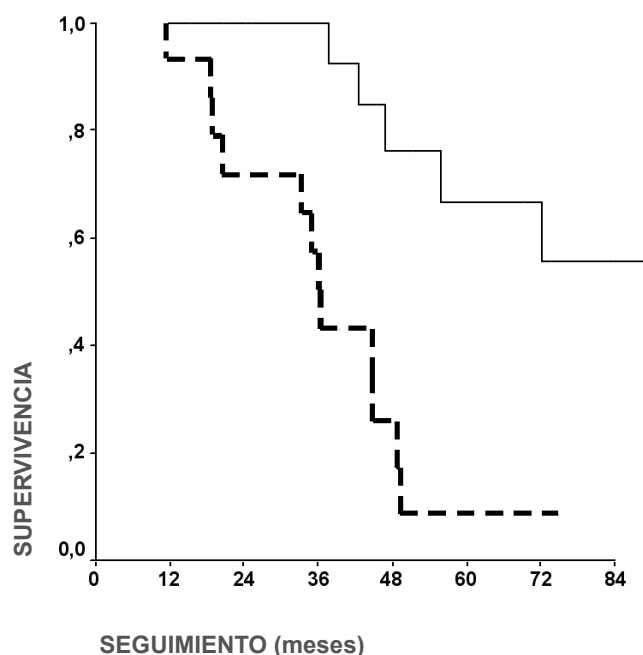
Gráfico mostrando la supervivencia de los 68 pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular tratados mediante alcoholización percutánea en función de la obtención de necrosis completa (línea continua,  $n=50$ ) o no (línea discontinua,  $n=13$ ), ( $p=0.0008$ ).

importante para conseguir esta necrosis completa, no estando descrito en las distintas series la proporción de pacientes desestimados por mal abordaje percutáneo. Para aumentar el grado de necrosis alcanzado, se ha propuesto combinar el tratamiento locoregional con quimioembolización, pero su eficacia no ha sido suficientemente valorada<sup>13</sup>.

La radiofrecuencia (RF), que consigue la necrosis por hipertermia, no está influenciada por la presencia de septos fibrosos, y se le reconoce una mayor capacidad de ablación con una menor tasa de recurrencia local, pero sin demostrar un claro beneficio en la supervivencia, al menos en tumores menores de 3 cm.<sup>14-17</sup> La RF presenta la ventaja del menor número de sesiones pero el inconveniente de una mayor frecuencia y gravedad de complicaciones<sup>18</sup>. A diferencia de la RF, la IPA es un proceso seguro en el tratamiento de tumores adyacente a la vesícula, corazón o hilio hepático o de localización subcapsular, situaciones que se presentan en aproximadamente un 25% de las lesiones<sup>19-20</sup>.

Al igual que sucede con la resección, la recurrencia del tumor representa un importante determinante de la eficacia de la terapia percutánea, evento descrito en el 50 a 80% de los pacientes a los 5 años<sup>7, 9, 10</sup>. Es importante en estos pacientes realizar un seguimiento estrecho con técnicas de imagen, pues cuando detectamos una recidiva, local o a distancia, y se puede aplicar un nuevo tratamiento, logramos mejorar la supervivencia, como describimos en nuestra serie.





**Figura 5**

Gráfico en el que se representa la supervivencia en los 32 pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular tratados mediante alcoholización percutánea que tras la consecución de necrosis completa presentaron recidiva, en relación con que se aplicara un nuevo tratamiento (línea continua, n=17 o no (línea discontinua, n=15), (p=0.0005).

La técnica requiere un material fácilmente disponible y poco costoso y tener experiencia en la punción de lesiones hepáticas. Es muy bien tolerada por el paciente y segura. La mortalidad comunicada es muy baja (0.1-0.09%), principalmente en relación con hemoperitoneo y escasas sus complicaciones relevantes (3.2% en una serie de 1066 pacientes recopilación de 11 centros italianos)<sup>21</sup>. Nosotros tuvimos 3 complicaciones que precisaron de una actuación específica y prologaron el ingreso, un neumotórax y un absceso subfrénico que se drenaron y una colecistitis. Una complicación temida y muy debatida es la diseminación de células tumorales en el trayecto de la punción<sup>22-23</sup>. Se comunica en el 1.1% de los casos, con un intervalo de presentación entre la punción y el diagnóstico del implante metastásico muy variable y en algunos casos de hasta 3 años y con frecuencia sin repercusión sobre la evolución clínica del paciente, como sucedió en nuestros dos casos.

La IPA conserva su utilidad en la ablación percutánea, como procedimiento sencillo y seguro, eficaz en el tratamiento de CHC de pequeño tamaño, especialmente en sujetos con buena función hepática. Un seguimiento estrecho y re-tratamiento de la recidiva local o a distancia permite mejorar la supervivencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G et al.

Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259.

2. Lee MJ, Mueller PR, Dawson SL, Gazelle SG, Hahn PF, Goldberg MA et al. Percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatic tumors: Indications, mechanism of action, technique and efficacy. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 215-220.

3. Bolondi L, Sofia A, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi C et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. A cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48 (2): 251-259.

4. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *Journal of Hepatology*. 2008;48(Suppl 1):S20-37.

5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.

6. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M C, Sala M et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67.

7. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004;4:1352-1360.

8. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, Unuma T, Yoshiura K, Hamada E et al. Percutaneous ethanol injection therapy of hepatocellular carcinoma: Results in 146 patients. *Am J Roentgenol* 1993;6055: 1023-1028.

9. Lencioni R, Paolicchi A, Bartolozzi C. Percutaneous alcohol administration for hepatocarcinoma: long-term results. *Radiol Med* 1997; 94: 8-13.

10. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-8.

11. Llovet JM, Bruix J, Capurro J, Vilana R, and the Barcelona Liver Cancer Study Group. Long-term survival after ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in 100 cirrhotic patients. Relevance of maintained success. *J Hepatol* 1999; 30: 100A.

12. Beaugrand M, N'Kontchou G, Seror O, Ganne N, Trinchet JC. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25:201-211.

13. Nakamura S, Tanaka K. Combination of transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: comparison of efficacies of doxorubicin and epirubicin in transcatheter arterial embolization. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 suppl 6): S6 46-49.

14. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Scott Gazelle G. Small hepatocellular carcinoma : Treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection.. *Radiology* 1999; 210: 655- 661.

15. Lencioni RA, Allgaier H-P, Cioni D, Oischewski M, Deibert P, Crocetti L et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-240.

16. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-130.

17. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for

- hepatocellular carcinoma  $\leq$  4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-1723.
18. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: Complications encountered in a multicenter study: *Radiology* 2003; 226:441-445.
  19. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33: 1336-1337
  20. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, Kondo F, Saisho H. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol.* 2005 Sep;43:458-64
  21. Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, Giorgio A, Salmi A, De Sio I et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1168-1173.
  22. Ishii H, Okada S, Okusaka T, Yoshimori M, Nakasuka H, Shimada K, et al. Needle tract implantation of Hepatocellular Carcinoma after Percutaneous Ethanol Injection. *Cancer.* 1998 May 1;82:1638-1642
  23. Kosugi C, Furuse J, Ishii H, Maru Y, Yoshino M, Kinoshita T et al. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma and pancreatic carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture: clinical and pathologic characteristics and the treatment of needle tract implantation. *World J Surg.* 2004;28:29-32.