

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN NUEVO MÉTODO DE QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL CON MICROESFERAS EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA INTERMEDIO-AVANZADO. NUESTRA EXPERIENCIA.

L. Vida-Pérez<sup>1</sup>, P. Barrera-Baena<sup>1</sup>, A. Poyato-González<sup>1</sup>, G. Costán-Rodero<sup>1</sup>, P. López-Cillero<sup>3</sup>, L. Zurera-Tendero<sup>2</sup>, E. Fraga-Rivas<sup>1</sup>, M. de la Mata-García<sup>1</sup>

Área Médica de la Unidad Clínica de Aparato Digestivo<sup>1</sup>. Servicio de Radiología<sup>2</sup>. Área quirúrgica de la Unidad Clínica de Aparato Digestivo<sup>3</sup>. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

## Resumen

**Introducción:** La mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma (CHC) se detectan en estadios intermedio-avanzados cuando la única opción de mejorar la supervivencia es la quimioembolización transarterial (QETA) o el Sorafenib. El desarrollo de las microesferas (DC beads) cargadas con Doxorubicina puede aumentar la intensidad y duración de la isquemia tumoral. Por otro lado la tasa de efectos secundarios es menor.

**Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de la DC beads.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron de forma consecutiva a 46 pacientes a los que se les realizó una QETA de CHC entre Enero de 2008 y Enero de 2009. Treinta y cinco procedimientos se realizaron por el método convencional (76,1%) y 11 (23,9%) por el método DC beads.

**Resultados:** Treinta y siete varones (80,4%) y 9

mujeres (19,6%) formaron parte del estudio. La edad media fue de  $61,6 \pm 10,2$  años. Veinticinco pacientes (54,3%) se encontraban en estadio A de la clasificación de Barcelona (BCLC) y 19 en estadio B (45,6%). La puntuación media de MELD fue de  $9,2 \pm 3,2$  (2-17). La mayoría de pacientes se sometieron a una sesión de QETA (33 pacientes, 71,7%). El nivel en el que más frecuentemente se empleó la QETA fue el segmentario en 19 pacientes (41,3%). La respuesta a la QETA según los criterios RECIST fue de 63,7% en el grupo DC beads y del 68,6% en el grupo de QETA convencional. El pico de citolisis que se produce tras la QETA alcanzó la significación estadística únicamente en el grupo convencional. Se produjeron 24 complicaciones en el grupo de QETA convencional (68,5%) y 3 (27,2%) en el grupo DC beads. La más frecuente correspondió al síndrome post-quimioembolización que apareció en 19 pacientes de la QETA convencional (54,2%) y en 3 de las DC beads (27,2%).

**Conclusiones:** El método de QETA con DC beads parece ser al menos tan eficaz y tener una menor tasa de efectos secundarios y de complicaciones que el método convencional. Por ello la QETA con microesferas probablemente sea en un futuro próximo el método de elección para el tratamiento del CHC en estadio intermedio-avanzado.

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma. Quimioembolización transarterial. Microesferas.

### CORRESPONDENCIA

L. Vida-Pérez  
C/Armas, 6 - 2ºI. 14002. Córdoba.

lvp80@hotmail.com

## Abstract

**Introduction:** In most of patients, hepatocellular carcinoma (HCC) is detected in intermediate-advanced stage when the unique option to improve survival is transarterial chemoembolization (TACE). The development of eluting beads (DEBs) with doxorubicin could increase the intensity and duration of tumour ischemia. On the other hand the secondary effects rate is lower.

**Objective:** Determine efficacy and safety of DEBs-TACE method.

**Patients and methods:** TACE was done to 46 patients with HCC between January 2008 and January 2009. 35 procedures were done with conventional method (76,1%) and 11 (23,9%) with DEBs method.

**Results:** There were 37 men (80,4%) and 9 women (19,6%). Mean age was  $61,6 \pm 10,2$  years. 25 patients (54,3%) were in 'A' stage of Barcelona classification (BCLC) and 19 (45,6%) were 'B'. The mean of MELD score was  $9,2 \pm 3,2$  (2-17). The majority of patients were enrolled to a unique chemoembolization session (33 patients, 71,7%). Level most frequently TACE was done corresponded to segmentary in 19 patients (41,3%). QETA efficacy measured by RECIST criteria was 63,7% in DEBs-TACE and 68,6% in conventional QETA. Cytolysis peak produced after TACE reached statistic significance only in conventional group. 24 complications occurred in conventional TACE (68,5%) and 3 (27,2%) in DEBs group. The commonest was post-TACE syndrome that appeared in 19 patients of conventional TACE (54,2%) and in 3 of DEBs method (27,2%).

**Conclusions:** DEBs-TACE seems to be as efficient and have a lower rate of secondary effects and complications than conventional method. So TACE with eluting beads will probably be in a soon future the principal method to the treatment of intermediate-advanced HCC.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma. Transarterial Chemoembolization. Beads.

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente. Su incidencia se está incrementado a nivel mundial. Afecta de manera casi exclusiva a pacientes con enfermedad hepática crónica que han desarrollado una cirrosis hepática y diversos estudios han constatado que en la actualidad la aparición de CHC es la causa de muerte más frecuente en esta población<sup>1</sup>. Los únicos tratamientos curativos que existen en la actualidad son la resección, el trasplante hepático y la ablación con radiofrecuencia o inyección percutánea de etanol. Sin embargo la mayoría de los pacientes se detectan en estadios intermedio-avanzados, no subsidiarios de tratamientos curativos pero sí de medidas encaminadas a mejorar su supervivencia. En estadio

intermedio, el único tratamiento que ha demostrado aumento de la supervivencia es la Quimioembolización transarterial (QETA) y en el CHC avanzado el Sorafenib. En el estadio terminal se deben recomendar medidas paliativas<sup>1</sup>.

El tratamiento con quimioembolización transarterial está basado en la vascularización predominantemente arterial del CHC. Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, inyección de un agente quimioterápico contenido en un medio transportador, habitualmente Lipiodol y posterior oclusión del flujo arterial con diversas sustancias embolizantes. Con ello se produce una isquemia en el área tumoral y una acción citotóxica de la quimioterapia selectivamente inyectada con el afán de alcanzar una retención duradera intratumoral de la droga. La QETA alcanza una alta tasa de respuesta objetiva y el éxito terapéutico radica en retrasar la progresión tumoral y aumentar la supervivencia. En condiciones ideales, la droga inyectada debe ser retenida en el tumor e irse liberando de forma gradual para evitar la toxicidad sistémica. Sin embargo incluso diluida en Lipiodol la inyección selectiva se asocia a un paso significativo a la circulación sistémica. El desarrollo de las microesferas para cargar o precargadas (DC beads) con el quimioterápico (Doxorrubicina) que se libera lentamente desde que se inyecta puede aumentar la intensidad y duración de la isquemia aumentando la liberación de la droga al tumor<sup>2</sup>.

Las DC beads son microesferas de hidrogel de polivinilo-alcohol no degradable modificadas con grupos sulfonato para formar un hidrogel de elevado contenido en agua (>95%). La carga y la liberación del fármaco es el resultado de una reacción iónica reversible entre la carga positiva del fármaco y la negativa de los grupos sulfonato<sup>3</sup>. Las microesferas tienen una superficie lisa, son compresibles en un 20-30% con respecto a su tamaño original y presentan baja inmunogenicidad. Están disponibles en cuatro diámetros diferentes (intervalos desde 100-900 Lm) para adaptarse al tamaño del vaso sanguíneo a obliterar. Se suministran en viales que contienen 2 ml de microesferas (teñidas de color azul para facilitar su visualización) diluidas en 6 ml de solución salina tamponada apirógena y estéril. Cuando las microesferas se ponen en contacto con la solución de Doxorubicina, éstas se unen a los grupos sulfonato a través de un mecanismo de intercambio iónico, desplazando el agua al exterior y reduciendo el tamaño de la microesfera en un 20-30%. Esta mezcla debe agitarse suavemente y dejarse en reposo unos 30 minutos. Durante este tiempo la microesfera se carga con el fármaco y vira de color (pasa a rojo). El tiempo de llenado de la microesfera con el fármaco depende del tamaño de la esfera y de la concentración del quimioterápico en la solución, pudiendo cargarse hasta 37,5 mg de Doxorubicina por ml. Una vez están cargadas se retira el sobrenadante y se añade un medio de contraste (50:50) no iónico para ser inyectadas. Cuando llegan al tejido tumoral, por otro mecanismo de intercambio iónico con los iones del plasma como sodio, calcio o potasio, desplazan de manera paulatina el fármaco desde las microesferas hacia el exterior y éste llega al tejido diana sin que su estructura química se afecte por dicho intercambio<sup>4</sup>.

Los modelos experimentales muestran como la Doxorubicina no se libera de las DC Beads si el medio de

**Tabla 1. Variables analizadas en nuestro estudio.**

Variables relacionadas con la enfermedad	Variables relacionadas con el hepatocarcinoma	Variables relacionadas con la técnica
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia o no de cirrosis</li> <li>- Etiología de la cirrosis</li> <li>- Puntuación MELD</li> <li>- Patología asociada más prevalente</li> <li>- Clasificación BCLC del CHC</li> <li>- Índice de Karnofsky</li> <li>- Variables analíticas (Bi, TSM antes y después del procedimiento, GGT, Alb, AP, INR, AFP y Hb)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño tumoral</li> <li>- Uni o multinodularidad</li> <li>- Técnica empleada para su diagnóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de sesiones de QETA</li> <li>- Nivel hepático de realización de la QETA</li> <li>- % de necrosis producida en el tumor (criterios RECIST: "response evaluation criteria in solid tumours")</li> <li>- Dosis empleada de doxorubicina</li> <li>- Complicaciones</li> <li>- Estancia hospitalaria</li> <li>- Situación del paciente al final del período estudiado</li> </ul>

\*Bi: bilirrubina. TSM: transaminasas. GGT: gammaglutamiltransferasa. Alb: albúmina. AFP: alfafetoproteína. INR: índice de normalización internacional. Hb: hemoglobina.

dilución es agua pura sin iones. Esta combinación fármaco/dispositivo demostró una pérdida mínima de fármaco (aproximadamente 0,2%) con respecto a otros dispositivos permitiendo la liberación del quimioterápico en el tejido tumoral minimizando la liberación sistémica y, en consecuencia, reduciendo los efectos asociados a la TACE convencional.

En los últimos años se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos el uso de estas microesferas cargadas con Adriamicina o Doxorubicina mostrando una respuesta radiológica aparentemente superior a la publicada con la QETA convencional al tiempo que se minimizan los efectos secundarios<sup>5-8</sup>.

En vista de lo anterior, en nuestro estudio hemos pretendido determinar la eficacia y seguridad de este nuevo método de quimioembolización transarterial con microesferas de Doxorubicina en el tratamiento del hepatocarcinoma en estadio intermedio-avanzado.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron de forma consecutiva a 46 pacientes a los que se les realizó una QETA de CHC por parte del servicio de Radiología Intervencionista de nuestro hospital en el período comprendido entre Enero de 2008 y Enero de 2009. Treinta y cinco procedimientos se realizaron por el método convencional (76,1%) y 11 (23,9%) por el método DEBs. El CHC fue tratado de acuerdo con los criterios de Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)<sup>9,11</sup>. Los pacientes con CHC de hasta 5 cm ó CHC multinodular (hasta 3 nódulos menores de 3 cm) fueron evaluados para resección, técnicas ablativas o trasplante. Por tanto fueron incluidos pacientes con función hepática preservada (Okuda I, BCLC clase B, Child-Pugh A) y que presentan uno o más nódulos hepáticos asintomáticos que sobrepasan los criterios de Milán<sup>9,10</sup>, sin invasión vascular ni extensión extrahepática.

Se trata de un estudio descriptivo y observacional en el que se recogieron variables demográficas así como variables relacionadas con su enfermedad. Las variables analizadas en el estudio se recogen en la tabla (Tabla 1). Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 14.0.

## Resultados

Treinta y siete varones (80,4%) y 9 mujeres (19,6%) formaron parte del estudio. La edad media fue de 61,6 ± 10,2 años. Cuarenta y cuatro pacientes (95,7%) eran cirróticos. La mayoría de las cirrosis se debían al virus de la hepatitis C (27 pacientes, 58,7%), 12 (26,1%) eran de etiología etílica, 5 (10,9%) eran por el virus de la hepatitis B y 2 tenían etiología distinta de las anteriores. Había 25 pacientes (54,3%) en estadio A de la clasificación de Barcelona (BCLC) y 19 eran estadio B (45,6%). La puntuación media de MELD fue de 9.2 ± 3.2 (2-17). En 27 pacientes la prueba de imagen empleada para el diagnóstico fue una RM (58,7%) y en 19 pacientes (41,3%) se empleó una TC. Veinticinco CHC eran uninodulares (54,3%) y 19 (41,3%) eran multinodulares. La mayoría de pacientes se sometieron a una única sesión de QETA (33 pacientes, 71,7%). El nivel en el que más frecuentemente se empleó la QETA fue a nivel segmentario en 19 pacientes (41,3%). La dosis más frecuentemente empleada de Doxorubicina fue de 50 mg (33 pacientes, 71,7%).

La eficacia de la QETA fue valorada por los criterios RECIST apreciando que la respuesta completa se consiguió en el 18,2% del grupo DC beads y en el 28,6% del grupo convencional. La respuesta parcial fue del 45% en el grupo DC beads y del 40% en el grupo convencional. En términos globales, las tasas de respuesta a la QETA en ambos grupos fueron similares (más del 60%) y no mostraron diferencias significativas (63,7% en DC beads y 68,6% en QETA convencional) (Tabla 2).

**Tabla 2. Eficacia del tratamiento de acuerdo con los criterios RECIST.**

	QETA convencional	QETA DC beads
CR	10 (28,6%)	2 (18,2%)
PR	14 (40%)	5 (45,5%)
SD	4 (11,4%)	2 (18,2%)
PD	2 (5,7%)	0 (0%)
ND	5 (14,2%)	2 (18,1%)

NS: Diferencias no significativas. p=0,83

CR: complete response;

PR: partial response,

SD: stable disease;

P: progressive disease;

ND: No disponible.

El pico de citolisis (diferencia de la ALT y AST post-QETA con respecto a la basal) producido tras la QETA alcanzó la significación estadística únicamente en el grupo de QETA convencional mientras que estas diferencias no fueron significativas en el grupo de la DEBs (Tablas 3 y 4). Se produjeron 24 complicaciones en el grupo de QETA convencional (68,5%) y 3 (27,2%) en el grupo de la DEBs (Figura 1). La complicación más frecuente correspondió al síndrome post-quimioembolización que apareció en 19 pacientes de la QETA convencional (54,2%) y supuso el total de las complicaciones aparecidas en el grupo DC beads; sin embargo estas diferencias no alcanzaron la significación estadística probablemente debido al escaso número de pacientes. El resto de complicaciones producidas en el grupo convencional fueron 2 disfunciones hepáticas, un absceso hepático, una colecistitis aguda y un exitus. La media de la estancia hospitalaria fue ligeramente inferior en el grupo DEBs (4.7 días) respecto al grupo de QETA convencional (5.6 días) pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

## Discusión

El tratamiento intraarterial que representa la QETA está considerado como una terapia paliativa para el CHC no subsidiario de trasplante hepático, resección quirúrgica o terapias de ablación percutáneas<sup>11-13</sup>.

Metaanálisis recientes muestran una mejoría de la supervivencia global en pacientes con función hepática preservada tratados con terapias intraarteriales<sup>14,15</sup>.

En efecto, la QETA tiene un beneficio probado en la supervivencia de los pacientes correctamente seleccionados. La progresión del CHC está relacionada con la actividad neoangiogénica. La base racional para la aplicación de la QETA es la circulación predominantemente arterial que tiene el tumor (90-100%) comparada con el parénquima hepático normal donde el flujo arterial tan solo supone el 25% mientras

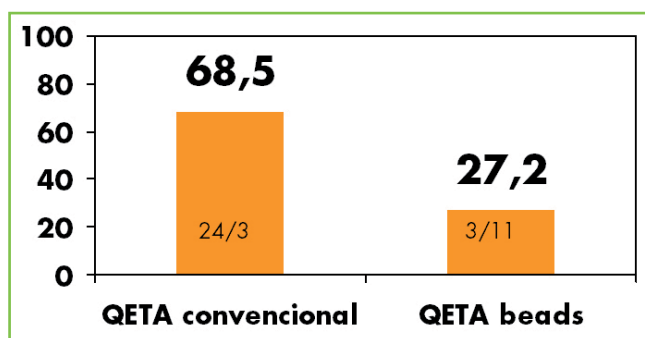
**Tablas 3 y 4. Diferencias en las transaminasas antes y después del procedimiento (pico de citolisis) según el tipo de QETA.**

ALT	ALT- pre	ALT- post	p
QETA convencional	55,4 ± 36,4	174,9 ± 159,5	< 0,05
QETA beads	89,4 ± 85,8	132 ± 103,7	0,43

AST	AST- pre	AST post	p
QETA convencional	58,5 ± 32,6	216,9 ± 201,6	< 0,05
QETA beads	114,3 ± 110,6	153,5 ± 123	0,36

que el 75% restante viene representado por el flujo portal. El objetivo de la QETA es liberar una alta dosis del quimioterápico y/o del agente embolizante en el CHC provocando una necrosis y control del tumor con el objetivo de preservar al máximo el parénquima hepático normal.

El desarrollo de las microesferas (beads) cargadas con Doxorubicina puede suponer una mayor eficacia de la QETA al liberarse específicamente sobre el tejido tumoral y por la casi nula alteración de la estructura del quimioterápico que supone el mecanismo de intercambio iónico con el tejido diana. Los estudios realizados hasta ahora con estas partículas apuntan hacia una mayor respuesta radiológica, escasos efectos secundarios y muy buenas tasas de supervivencia. Varela



**Figura 1**

Complicaciones de la QETA.

et al<sup>5</sup> realizaron un estudio no aleatorizado prospectivo con 27 pacientes. Por su parte, Poon et al<sup>6</sup> diseñaron un ensayo clínico no aleatorizado con 35 pacientes y Malagari et al incluyeron a 71 pacientes en un estudio prospectivo<sup>7</sup>. Según los resultados, la supervivencia a un año de los pacientes sometidos a DEB-TACE se situó entre el 92-97%, a los dos años fue del 88.9-91,1% y a los 30 meses en un 88%. En la revisión de Marelli et al<sup>8</sup>, la supervivencia para TACE a 1, 2, 3 y 5 años se situó en 62±20%, 42±17%, 30±15% y 19±16%, respectivamente. En nuestro estudio y pese a las limitaciones metodológicas que suponen los estudios no aleatorizados, el análisis retrospectivo de los datos y el escaso número de pacientes, se deduce que el nuevo método QETA beads parece tener una eficacia al menos similar al método convencional. La tasa de efectos secundarios y complicaciones es menor lo cual está probablemente relacionado con la especificidad en la liberación del quimioterápico en el tejido tumoral y la escasa liberación a la circulación sistémica. Esto apoyaría el empleo de la QETA beads en colectivos especiales como el de los pacientes en lista activa de trasplante hepático por hepatocarcinoma, puesto que por su menor tasa de complicaciones provocaría una menor tasa de exclusión en lista incluso en pacientes en estadio más avanzado.

## Conclusiones

Por todo ello, la QETA con microesferas cargadas de Doxorubicina probablemente sea en un futuro próximo el método de elección para el tratamiento del hepatocarcinoma en estadio intermedio-avanzado. Para evaluar la eficacia/efectividad real sería necesario disponer de ensayos clínicos controlados que establezcan la superioridad de la DEB-TACE frente a la TACE convencional así como su eficacia/efectividad en combinación con otros tratamientos aceptados para el hepatocarcinoma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin* 2009; 132(7):272-287.
2. Brown DB, Cardella JF, Sacks D, Goldberg SN, Gervais DA, Rajan D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:225-232.
3. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, et al. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:335-342.
4. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW, Brown JE, Stratford PW, Phillips GJ, et al. Doxorubicin eluting beads - 1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med*.2007; 18 (9):1691-9.
5. Varela M, Real MI, 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 (3):474-81.
6. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(9):1100-8.
7. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdominal Imaging*. 2008;33(5):512-9.
8. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which techniques are more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007; 30 (1):6-25.
9. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
10. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
11. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
12. Lubienski A. Hepatocellular carcinoma: interventional bridging to liver transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S113-S119.
13. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
14. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171.
15. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-S188).