

Respuesta a la quimioembolización transarterial evaluada por tomografía*

Response to transarterial chemoembolization assessed by tomography

M. Bedriñana-Gómez,¹ J. Tan-Kuong,¹ S. Alfaro-Ita,¹ G. Araujo-Almeyda,¹ C. Valencia Soto,² J. Camizan-Quezada,³ F. Muñiz³

RESUMEN

OBJETIVO. Describir los cambios morfológicos y laboratoriales evaluados por tomografía y analítica en pacientes con hepatocarcinoma sometidos a quimioembolización transarterial (QETA). Dichos cambios pueden ser reproducidos interobservador a través de las mediciones, consistentes en el porcentaje de captación tumoral de aceite iodizado (Lipiodol®), el porcentaje de reducción tumoral, porcentaje de necrosis vistos un mes después de la QETA. Los cambios en las mediciones asimismo se comparan con los resultados de supervivencia, identificándose las variables que se asocian con mayor mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS. Estudio de tipo caso control, retrospectivo, observacional, realizado en el departamento de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Nacional Guillermo Almenara de Essalud, Servicio de Radiología Intervencionista. El análisis tomográfico de cambios morfológicos se midió al mes después de la QETA en comparación con los valores de pretratamiento en 25 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC), siguiendo los criterios de evaluación en tumores sólidos (RECIST) modificado. De junio de 2011 a junio de 2012, se realizaron 59 procedimientos de QETA consecutivos en pacientes con HCC, en el presente estudio solo se evaluó la respuesta a la primera sesión de QETA. Dos observadores midieron las lesiones dos veces. La reproducibilidad intraoperador se determinó a través del test de rangos de Wilcoxon para evaluar si la diferencia en cada medición volumétrica se aproxima a cero. Los datos de supervivencia se obtuvieron retrospectivamente de la historia clínica.

RESULTADOS. De acuerdo con los criterios RECIST, al mes después de la QETA, 8 lesiones del HCC mostraron una respuesta parcial (RP), 11 mostraron enfermedad estable (EE), y 4 mostraron enfermedad progresiva (EP). Existió buena reproducibilidad intra e interobservador ($p > 0,05$, ICC $> 0,9$, respectivamente) para la captación del aceite iodizado del tumor entero, el porcentaje de tumor necrótico, el diámetro máximo tumoral. El volumen de captación de aceite iodizado se correlaciona con el volumen posterior del tumor necrótico ($p = 0,009$), la reducción en el volumen tumoral total ($p = 0,004$), y la supervivencia del paciente ($p = 0,029$). La curva de Kaplan-Meier sugieren que la acumulación de aceite iodizado en más de 50 % en el tumor y 10 % o más de necrosis tumoral se correlacionan con la supervivencia ($p = 0,028$ y $0,047$, respectivamente). Tener un nivel de AFP mayor de 200 ng/mL y una puntuación MELD mayor que 10 se asociaron con dos y cuatro veces el aumento en el riesgo de mortalidad después de QETA.

CONCLUSIONES. El análisis de medidas semiautomatizado se puede realizar con buena reproducibilidad intra e interobservador. El volumen de aceite iodizado acumulado en el tumor después de la QETA se correlaciona con la subsecuente necrosis. Estas mediciones iniciales pueden predecir los resultados de supervivencia, que en nuestro estudio fue de 52 % y 50 % a los 6 y 12 meses de seguimiento.

PALABRAS CLAVE. Quimioembolización transarterial, necrosis, aceite iodizado.

* Presentado en el Congreso Peruano de Radiología 2012.

1. Médicos asistentes de Radiología del servicio de Radiología General e Intervencionista del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), Essalud.
2. Fellow de Radiología Intervencionista del HNGAI, Essalud.
3. Residentes de Radiología del HNGAI, Essalud.

ABSTRACT

GOAL. To describe the morphological changes and laboratory and analytical assessed by CT in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization (TACE). Such changes can be reproduced through inter measurements consisting of the percentage of tumor uptake of ethiodized oil (Lipiodol®), the tumor reduction rate, percentage of necrosis seen 1 month after TACE. Changes in the measurements are also compared to results of survival, identifying the variables associated with higher mortality.

MATERIALS AND METHODS. A case-control study, retrospective, observational study conducted in the Department of Diagnostic Imaging National Hospital Guillermo Almenara Essalud, Interventional Radiology Department. Tomographic analysis of morphological changes was measured a month after TACE compared with pretreatment values in 25 patients with hepatocellular carcinoma (HCC), following the Evaluation Criteria in Solid Tumors modified RECIST. Between June 2011 to June 2012, there were 59 consecutive TACE procedures in patients with hepatocellular carcinoma (HCC), in this study only evaluated the response to the first session of TACE. Two observers lesions measured twice. Intraoperator reproducibility was determined using the Wilcoxon rank test to assess whether the difference in each volumetric measurement approaches zero. Survival data were obtained retrospectively from the medical record.

RESULTS. According to RECIST criteria, a month after TACE, 8 HCC lesions showed a partial response (PR), 11 had stable disease (SD), and 4 showed progressive disease (PD). There was good intraobserver and interobserver reproducibility ($p > 0,05$, ICC $> 0,9$, respectively) to capture the entire tumor ethiodized oil, the percentage of necrotic tumor, maximum tumor diameter. The volume of ethiodized oil uptake correlates with tumor subsequent necrotic volume ($p = 0,009$), the decrease in total tumor volume ($p = 0,004$), and patient survival ($p = 0,029$). The Kaplan-Meier curve suggests that ethiodized oil accumulation in more than 50 % in the tumor, and 10 % or greater increase in the percentage of tumor necrosis correlates with survival ($p = 0,028$ and $0,047$, respectively). Having an AFP level greater than 200 ng/mL and MELD score higher than 10 were associated with two four-fold increased risk of mortality after TACE.

CONCLUSIONS. The analysis of semiautomated measurements can be performed with good intra- and interobserver reproducibility, ethiodized oil volume accumulated in the tumor after TACE correlates with subsequent necrosis. These initial measurements results can predict survival in our study was 52 % and 50 % at 6 and 12 months follow-up.

KEY WORDS. TACE, necrosis, ethiodized oil.

INTRODUCCIÓN

Cada año, alrededor de 20 000 nuevos casos de carcinoma hepatocelular (CHC) se diagnostican en EE UU.¹

El CHC es un tumor maligno primario del hígado y el sexto cáncer más común en todo el mundo, con una incidencia de 626 000 pacientes al año, y la tercera causa más común de muerte relacionada con cáncer.¹ El CHC es una enfermedad heterogénea en términos de etiología y comportamiento clínico. Por lo general, se desarrolla en el contexto de una hepatopatía crónica, en su mayoría relacionada con la infección con hepatitis B o C, el consumo excesivo de alcohol y, en la actualidad, más como consecuencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).² La cura solo puede lograrse por resección hepática, el trasplante de hígado y, en ciertos casos, por radiofrecuencia.³ Aunque no existe un sistema de estadificación CHC universalmente aceptada, muchos han adoptado la clasificación por estadiaje Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), que une la etapa de la enfermedad a una estrategia de tratamiento específico.^{4,5}

Desafortunadamente, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los tumores ya no son resecables. Solo de 10 % a 15 % de todos los pacientes con CHC son elegibles para tratamiento con intención curativa, y el tratamiento ablativo local está limitado por criterios estrictos en la etapa de la enfermedad (es decir, enfermedad confinado al número de lesiones y a sus dimensiones; máximo de tres lesiones mayores de 3 cm de tamaño), de acuerdo con la clasificación de BCLC.

Esto ha llevado al desarrollo de opciones alternativas de tratamiento, como la quimioembolización transarterial (QETA; TACE, del inglés *transarterial chemoembolization*), que es una de las opciones más importantes en el CHC no resecable.^{2,3}

El estándar aceptado actualmente en la evaluación de la respuesta al tratamiento en el CHC son los criterios de evaluación de respuesta de los tumores sólidos (RECIST).^{4,6}

El estándar RECIST se basa en el diámetro más largo de la lesión en el plano axial. Sin embargo, cambios en el tamaño del tumor usualmente ocurren 6 a 12 meses después del tratamiento. La evaluación temprana de la eficacia de la QETA es crítica en la planificación de la terapia del futuro (es decir, manteniendo partes restantes viables de la tumoración anterior, lo que retrasa el retratamiento en casos de buena respuesta para evitar efectos de toxicidad, o para cambiar a otro tratamiento locorregional). Sin embargo, la mayoría

de los pacientes se presentan en etapas más avanzadas y no son elegibles para tal tratamiento.

Para los pacientes con enfermedad localmente avanzada, hígado restringida (BCLC etapa intermedia), las modalidades de tratamiento locoregional ofrecen opciones de tratamiento paliativo. Estas terapias explotan el suministro de sangre dual al hígado. El CHC obtiene su suministro de sangre casi enteramente de la arteria hepática, mientras que el suministro de sangre del parénquima hepático se deriva de la vena porta (>75 %).⁶ Este hecho anatómico proporciona la base para el desarrollo de terapias intraarteriales para el tratamiento de CHC, con el potencial de inducir selectivamente la necrosis tumoral mientras que ahorra parénquima hepático circundante. Los agentes antitumorales, tales como fármacos citotóxicos o radionúclidos, se pueden depositar en el sitio del tumor, como se aloja en el lecho vascular peritumoral después de la inyección intraarterial.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio de tipo caso control, retrospectivo, observacional, realizado en el departamento de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Nacional Guillermo Almenara de Essalud, servicio de Radiología Intervencionista, en el período junio 2011 a junio 2012. Está basado en la revisión de

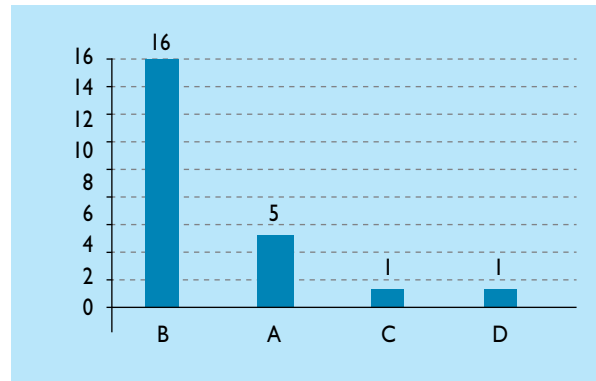


Figura 1. Número de casos, según la clasificación BCLC.

historias clínicas y tomografías un mes después de que los pacientes con CHC en estadio intermedio, según la clasificación de BCLC, estadio Child A o B, fueran sometidos a QETA. Dos observadores midieron las lesiones dos veces.

RESULTADOS

Dentro de las características de los pacientes que recibieron QETA, la edad media de los pacientes era de 56 ± 2 años (rango 39 a 73 años) y 13 pacientes (57 %) eran hombres. La mayoría de los pacientes cirróticos eran secundarios a una combinación de la hepatitis B

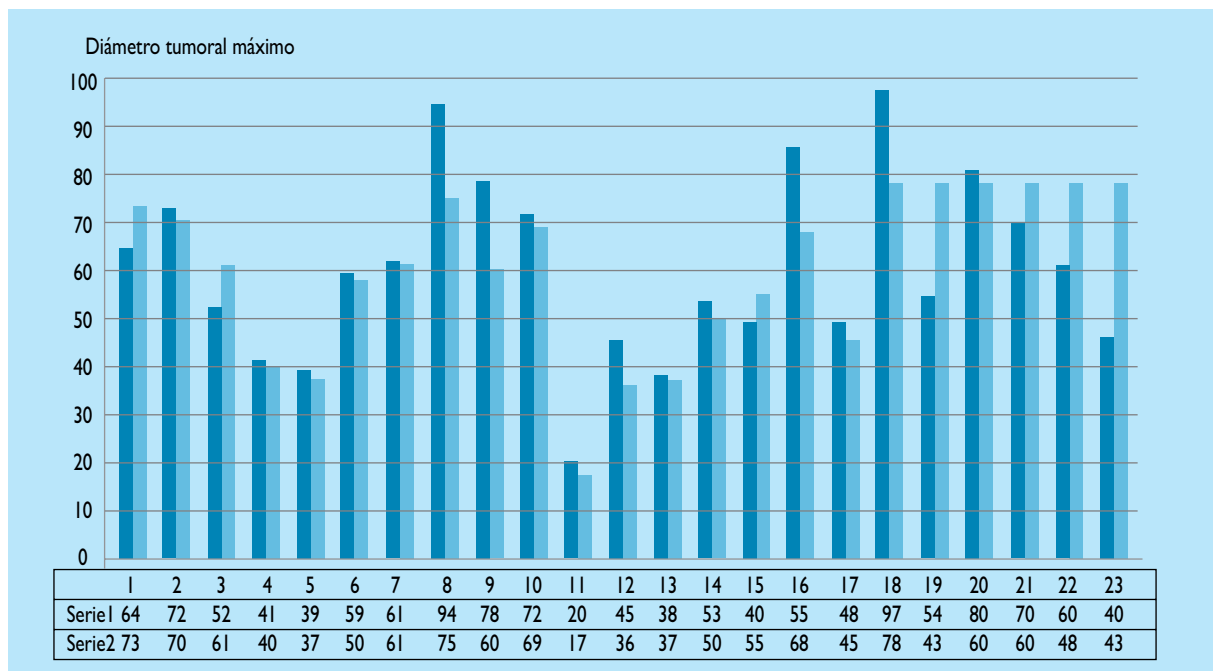


Figura 2. Cambios en el tamaño del tumor pre y posprocedimiento quimioembolizante.

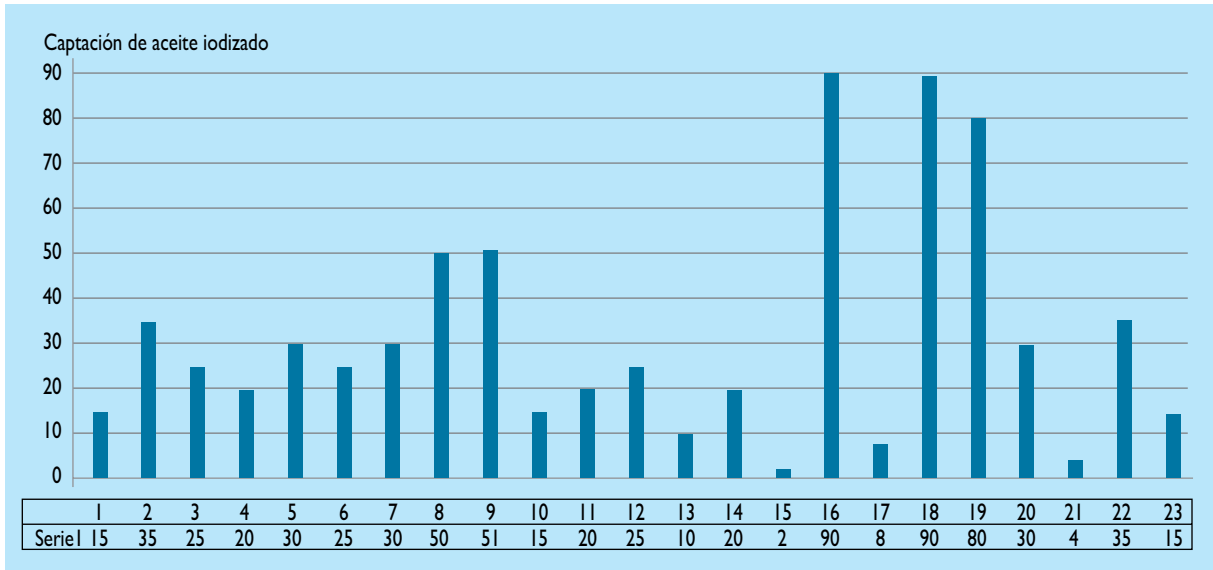


Figura 3. Porcentaje de captación de aceite iodizado en la lesión sometida a QETA.

crónica activa y abuso de alcohol (n = 15 [65 %]). La función hepática se conserva en la mayoría: 16 pacientes (65 %) eran Child-Pugh clase A, y la media de la puntuación MELD antes de QETA fue $15 \pm 0,5$ puntos. Según la clasificación del BCLC por estadios, la mayor parte de pacientes pertenecieron a la etapa B (16 pacientes; 70 %), seguidos de los de la etapa A (5; 22 %). Figura 1.

Los cambios en el tamaño del tumor pre y posprocedimiento quimioembolizante fue medido en una sola dimensión. Figura 2.

En la Figura 3, se muestra el porcentaje de captación de aceite iodizado en la lesión que fue sometida a QETA.

El porcentaje de necrosis es representado en la Figura 4.

Los cambios obtenidos con la alfa-fetoproteína se muestran en la Figura 5.

Las características pre-QETA asociadas con la mortalidad de acuerdo con el análisis univariado y multivariado de Cox, muestra que la alfa-fetoproteína con un nivel mayor de 200 ng/mL (HR 2,35 [IC95%: 1,14 a 4,87], $p = 0,02$) y una puntuación MELD superior a 10

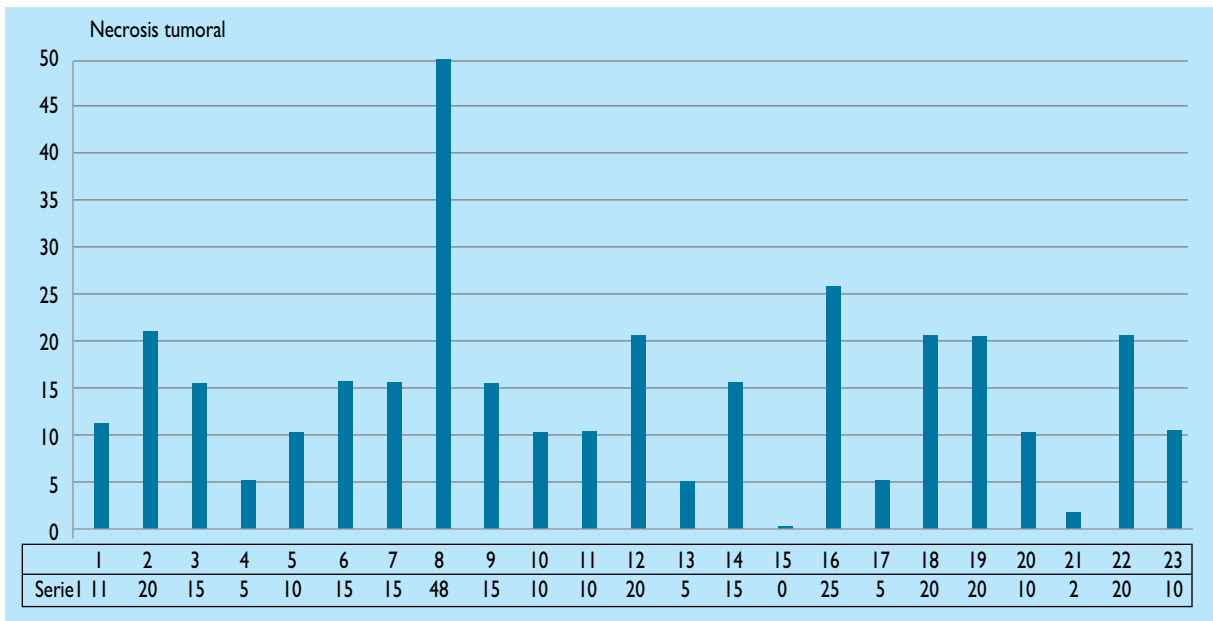


Figura 4. Porcentaje de necrosis.

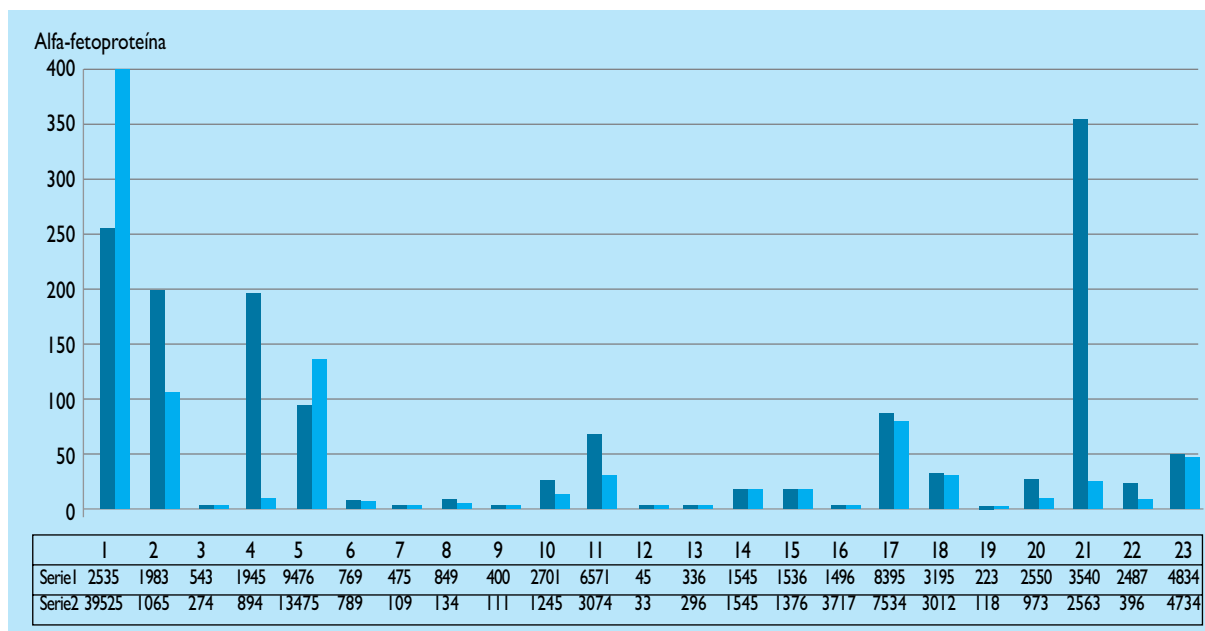


Figura 5. Cambios en la alfa-fetoproteína.

(HR 4,19 [IC95%: 1,79 a 9,78], p = 0,001) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de mortalidad. La curva de Kaplan-Meier sugiere que la acumulación de aceite iodizado (Lipiodol®) en más de 50 % en el tumor y 10 % o más de aumento en el porcentaje de necrosis tumoral se correlaciona con la supervivencia (p = 0,028 y 0,047, respectivamente).

De acuerdo con los criterios RECIST, un mes después de la QETA, 8 lesiones del HCC mostraron una respuesta parcial (RP); 11, enfermedad estable (EE) y 4, enfermedad progresiva (EP).

El síntoma más frecuente observado en el síndrome postembolización fue el dolor (6 pacientes). Figura 6.

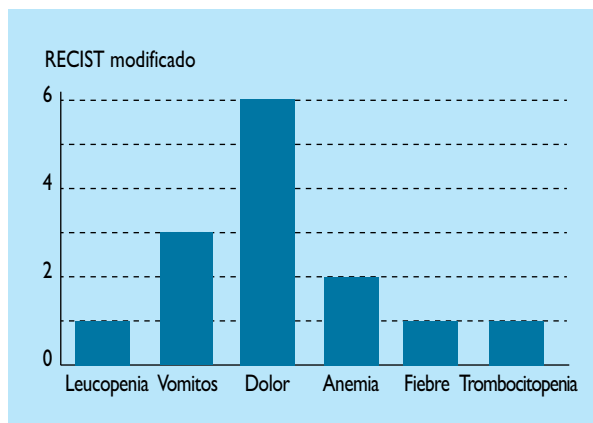


Figura 6. Síntomas más frecuentes.

En cuanto a la supervivencia después del primer procedimiento de QETA en pacientes con CHC durante un seguimiento medio de 12 ± 4 meses, 2 pacientes murieron, 17 pacientes estaban vivos y 4 pacientes se perdieron durante el seguimiento.

El tiempo de supervivencia media después de la primera QETA fue de 12 ± 3,4 meses (IC95% de 3 a 12 meses); la probabilidad de supervivencia a los seis meses fue 52 % y al año, 30 %.



Figura 7. Hepatocarcinoma.



Figura 8. Captación de ácido iodizado de 90 % y necrosis de 25 %.

DISCUSIÓN

El presente estudio mostró que la supervivencia después de la primera QETA en pacientes con CHC que no eran elegibles para los tratamientos curativos era aproximadamente de 30 % a los 12 meses y de 52 % a los 6 meses. Se encontró que un nivel de alfa-fetoproteína mayor de 200 ng/mL y una puntuación MELD de mayor que 10 se asociaron con dos y cuatro veces el aumento en el riesgo de mortalidad después de QETA; asimismo, que la acumulación de aceite iodizado en más de 50 % en el tumor y un aumento de 10 % o más en el porcentaje de necrosis tumoral se correlaciona con la supervivencia ($p = 0,028$ y $0,047$, respectivamente).

La mayoría de los pacientes del presente estudio (aproximadamente 48 %) fueron clasificados como enfermedad estable, según la clasificación RECIST modificada. La estabilización de la enfermedad es una amplia categoría, ya que incluye a los pacientes con respuesta positiva con la reducción del tamaño del tumor de hasta 20 % del valor basal, y los pacientes con respuesta negativa con los aumentos en el tamaño del tumor de hasta 10 %.

El punto final principal para la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con CHC es la supervivencia global, sin embargo, la respuesta tumoral se ha considerado un buen sustituto para la eficacia. Originalmente, los criterios RECIST fueron desarrollados para la evaluación de agentes citotóxicos, debido a que estas clasificaciones evalúan la actividad antitumoral, según la reducción del tamaño del tumor.

Recientemente, la evaluación del volumen total del tumor es útil en los pacientes con CHC. Se ha encontrado que la evaluación de respuesta, mediante la medición tridimensional, fue más eficaz en la predicción de la supervivencia después de QETA en comparación con la medida de uno y dos dimensiones, posiblemente debido a que proporciona una mejor estimación de la disminución en el tamaño del tumor.

El hecho de que un nivel de alfa-fetoproteína mayor de 200 ng/mL se asoció con un mayor riesgo de mortalidad era una correlación esperada.

Es importante mencionar que las limitaciones del presente estudio, tales como su carácter retrospectivo y el tamaño de la muestra relativamente pequeña ($n = 23$).

Otra limitación fue la falta de datos con respecto a la variación interobservador en la evaluación de la respuesta del tumor a la QETA, debido a que los estudios de imágenes fueron evaluados por dos radiólogos.

Además, se evaluaron solo los factores antes y después del primer procedimiento de QETA, y la mayoría de los pacientes se sometieron a más de un procedimiento (media $4,5 \pm 0,2$; intervalo de 1 a 8). Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, el presente trabajo debería alentar futuros estudios para evaluar las maneras más eficaces de medir la respuesta tumoral después de los tratamientos locorregionales en pacientes con CHC, y la posibilidad de utilizar el formato de evaluación pre y post-QETA que se presenta, en los pacientes sometidos a este procedimiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 45 años, natural de Lima, casada, con diagnóstico de hepatocarcinoma (Figura 7), en estadio intermedio, con una puntuación B de Child-Pugh.⁸ La paciente fue sometida a QETA superselectiva de los vasos que aportan vascularización al tumor, con doxorubicina más ácido iodizado. Al control, se observó adecuada impregnación tumoral, en los controles posteriores realizados al mes, y una disminución del diámetro máximo tumoral, con un porcentaje de captación de ácido iodizado de 90 % y un porcentaje de necrosis de 25 %. Figura 8.

La alfa-fetoproteína mostró una caída de un valor basal de 6 671 a 3 074.

En la actualidad, la paciente se encuentra clasificada como enfermedad estable, según criterios del RECIST modificado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonekamp S, Jolepalem P, Lazo M, et al. Hepatocellular carcinoma: response to TACE assessed with semiautomated volumetric and functional analysis of diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2011;260:752-763.
2. Monsky W, Kim I, Loh S. Semiautomated segmentation for volumetric analysis of intratumoral ethiodol uptake and subsequent tumor necrosis after chemoembolization. *Am J Radiol*. 2010;195:1220-1230.
3. Ross BD, Moffat BA, Lawrence TS, et al. Evaluation of cancer therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(6):581-587.
4. Deng J, Miller FH, Rhee TK, et al. Diffusionweighted MR imaging for determination of hepatocellular carcinoma response to yttrium- 90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(7):1195-1200.
5. Rhee TK, Naik NK, Deng J, et al. Tumor response after yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of diffusion-weighted functional MR imaging with anatomic MR imaging. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(8):1180-1186.
6. Kamel IR, Bluemke DA, Eng J, et al. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:505-512.
7. Zhao JG, Feng GS, Kong XQ, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma vascularity before and after transcatheter arterial chemoembolization by using first pass perfusion weighted MR imaging. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1152-1156.
8. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Clark TW, Taouli B. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *Am J Radiol*. 2009; 193:1044-1052.