

# Quimioembolización intraarterial hepática supraselectiva transitoria en pacientes con hepatocarcinoma o metástasis a hígado con primario controlado

Madelaine Lucia Bracho, MD\*

Jesús Solier Insuasty Enríquez, MD\*\*

José Federico Saaibi, MD<sup>†</sup>

Germán Gamarra Hernández, MD MSc\*\*

Alexander M`comick<sup>§</sup>

## Resumen

**Antecedentes:** No existe tratamiento estándar para pacientes con carcinoma hepatocelular o metástasis hepática no erradicable con primario controlado pero que han fallado al tratamiento sistémico. Se presenta la experiencia del tratamiento con quimioembolización intraarterial hepática supraselectiva (QEIAHS) realizado en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia. **Metodología:** Se revisaron las historias clínicas de los pacientes atendidos entre marzo de 2000 a marzo de 2007. **Resultados:** Se realizaron doce procedimientos de QEIAHS en seis pacientes (entre uno y cuatro ciclos por paciente). Cuatro tenían patología maligna propia del tejido hepático (hepatocarcinoma o colangiocarcinoma) y dos a metástasis (tumor carcinoide y adenocarcinoma de sigmoides) confinadas al hígado. El tamaño basal de las masas tumorales dominantes estaban entre 5 y 12 cm; el síntoma predominante en todos los casos fue dolor abdominal grado 2. El estado funcional al inicio era igual o mejor a 1. La respuesta se evaluó cuatro semanas después de la aplicación de cada ciclo de QEIAHS. En una paciente el procedimiento fue fallido por aterosclerosis. Las mejores respuestas paliativas alcanzadas estuvieron entre 50 y 93%, aunque en un paciente se dio progresión. Los eventos

adversos fueron mínimos, transitorios y de fácil manejo médico, sin presencia de efectos hematológicos. Solo un paciente presentó síndrome postquimioembolización. El tiempo medio de de seguimiento fue de 11.2 meses, con mediana de sobrevida de 16 meses y sobrevida a 2 años de 27%. En todos los pacientes desapareció el dolor, mantuvieron estado funcional grado 0 y 1, permaneciendo activos y con buenos niveles de autocuidado durante el periodo de sobrevida, estando generalmente asintomáticos. **Conclusiones:** La QEIAHS de la(s) arteria(s) nutricia(s) por angiografía del tronco celiaco es una alternativa paliativa para el tratamiento de pacientes con tumores primarios hepáticos o metastásicos confinados al hígado, con efectos colaterales mínimos y buena respuesta de paliación, manteniendo un excelente estado funcional y sin dolor. [Bracho ML, Insuasty JS, Saaibi JF, Gamarra G, M`comick A. Quimioembolización intraarterial hepática supraselectiva transitoria en pacientes con hepatocarcinoma o metástasis a hígado con primario controlado. MedUNAB 2008; 11:95-102].

**Palabras clave:** Quimioembolización arterial, Carcinoma hepatocelular, Metástasis hepática.

\* Estudiante, Programa de Especialización en Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

\*\* Profesor, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

<sup>†</sup> Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

<sup>§</sup> Estudiante, Programa de Medicina, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Insuasty, Unidad de Oncología Clínica, Hospital Universitario de Santander. Carrera 33 # 26-128, Bucaramanga, Colombia. E-mail: jesusinsuastyasco@hotmail.com

Artículo recibido: el 21 de marzo de 2008; aceptado el 24 de junio de 2008.

## Summary

**Background:** There is no standard treatment for patients with unresectable primary liver carcinoma or liver metastatic cancer with controlled primary and failed systemic treatment. **Methodology:** Review charts from six patients treated with liver intraarterial transient supraseductive chemoembolization (LITSC) in the Oncology Unit, University Hospital of Santander, Bucaramanga, Colombia between March 2000 to March 2007. **Results:** We performed 12 LITSC procedures in 6 patients. Four patients had liver tissue malignancies (hepatohepatocarcinoma or colangiocarcinoma) and two patients had confined metastatic disease to liver (carcinoid tumor and sigmoidal adenocarcinoma). Tumoral masses size were between 5 to 12 cm; abdominal pain was major symptom. Functional state were better or equal to 1 in all patients. The response was assessed four weeks after each LITSC cycle. In one female patient the procedure was unsuccessful due to atherosclerosis. The best remedial responses were achieved between 50 and 93%, but one patient presented progression. Adverse events were minimal, transient, and easily manageable, without hematological effects. Only one

patient presented postchemoembolization syndrome. Average follow-up time was 11.2 months, and median survival time was 16 months, with global survival to two years of 27%. Functional states remained between 0 and 1 degree, being generally asymptomatic. In all patients abdominal pain disappear, performance status had grade 0 and 1, all remain active and with good levels of self-care and generally asymptomatic. **Conclusion:** LITSC is an alternative therapy for palliative treatment of patients with primary liver tumors and/or metastatic disease confined to liver, with minimum side effects and good palliative responses, maintaining an excellent functional status, and without pain. [Bracho ML, Insuasty JS, Saaibi JF, Gamarra G, M'comick A. Liver intraarterial transient supraseductive chemoembolization in patients with primary liver cancer or liver metastatic cancer with primary controlled. *MedUNAB* 2008; 11:95-102].

**Key words:** Arterial chemoembolization, Hepatocellular carcinoma, Liver metastasis.

## Introducción

Los tumores malignos del hígado y las vías biliares en Colombia tienen una tasa bruta de mortalidad para hombres de 4.4 casos por 100,000 habitantes, y una tasa ajustada de 2.5 casos por 100,000 habitantes, mientras que entre mujeres estas cifras son de 4.1 y 3.7, respectivamente.<sup>1</sup> No existe tratamiento estándar sistémico ni loco-regional para pacientes con carcinoma hepatocelular irrecsectable, o con cáncer metastásico confinado al hígado con primario controlado que no responde al manejo convencional con quimioterapia sistémica y anticuerpos monoclonales.<sup>2-4</sup> Se propone entonces la quimioembolización intraarterial hepática supraseductiva (QEIAHS) transitoria como una alternativa terapéutica paliativa para este tipo de pacientes. Esta se realiza mediante la cateterización transitoria por vía femoral percutánea de la(s) arteria(s) nutricia(s) del tumor, evitando en esta forma la implantación de catéteres fijos con sus inherentes complicaciones y costos.<sup>5-10</sup> La utilidad de la quimioterapia regional se fundamenta principalmente en la suplencia sanguínea dual (arterial y venosa) al hígado; en que el hígado tiene asombrosamente una alta tolerancia a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos; y en que este reúne ciertas características farmacocinéticas específicas en el sentido que su irrigación sanguínea se obtiene combinadamente por la arteria hepática y la vena porta, cosa que cambia en el cáncer primario hepático o en las metástasis hepáticas macroscópicas, pues la suplencia sanguínea se hace exclusivamente por la arteria hepática.<sup>4-10</sup>

En la QEIAHS se utilizan fármacos que tienen una alta tasa de extracción por el hígado, ya que son rápidamente metabolizadas a nivel hepático por efecto de primer paso, de tal forma que la dosis de quimioterapia suministrada al

hígado resulta mucho más alta que la alcanzada por vía sistémica, con un alto índice terapéutico. La selectividad de la localización del catéter determina también la cantidad de hígado embolizado, conservando en esta forma la mayor parte de tejido hepático funcional. Igualmente, gracias a la neovascularización dual (arterio-portal) de la periferia del nódulo tumoral se previene la muerte de estas células de tejido hepático normal.<sup>11-20</sup>

Una selección muy estricta de pacientes y la utilización de esquemas de quimioterapia más agresivos seguramente podrían prolongar el efecto antitumoral, logrando permitir la identificación de un beneficio en la sobrevida y dar mayor utilidad de este tratamiento.<sup>18-29</sup> Proponemos utilizar la QEIAHS transitoria para casos muy seleccionados, generalmente sin opción quirúrgicas ni de trasplante de hígado, para quienes se ha agotado todas las posibilidades de manejo convencional. Siendo este un procedimiento novedoso en nuestro medio y, además, teniendo en cuenta que no existen publicaciones al respecto, proponemos en el presente informe describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes así atendidos, los medicamentos utilizados y la evolución posterior al procedimiento, constituyéndose así esta experiencia en la base para estudios posteriores.

## Materiales y métodos

**Pacientes y criterios de selección.** Esta es una serie de pacientes atendidos en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander (HUS), Bucaramanga, Colombia, entre marzo de 2000 y marzo de 2007. Todos ellos conocían la naturaleza de sus lesiones y el pronóstico

de las mismas, estuvieron de acuerdo en recibir QEIAHS y firmaron una forma de consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander.

En el protocolo propuesto se incluyen pacientes con diagnóstico histopatológico o citológico de carcinoma hepatocelular previamente no tratado y que no fueran candidatos a tratamiento curativo, ya fuese por condiciones de comorbilidad, no disposición de recursos en el medio o imposibilidad de realizarse el tratamiento en otro sitio; igualmente se incluyen pacientes con cáncer metastásico al hígado con primario controlado pero que no fueran candidatos a tratamiento quirúrgico. Debían tener entre 12 y 75 años de edad, con estado funcional OMS mejor que 2, y clasificación de Child-Pough clase A o B, Okuda I o II, BCLC A o B, CLIP = 3. No se incluyeron pacientes con hepatocarcinoma en estado terminal, sangrado gastrointestinal activo, encefalopatía, ascitis refractaria, presencia de invasión vascular (como obstrucción portal segmentaria), metástasis por fuera del hígado, cortocircuito porto-sistémico o flujo sanguíneo hepato-fugal; no debían tener contraindicación para realizar un procedimiento invasivo arterial, tales como alteración en las pruebas de coagulación (recuento de plaquetas por debajo de 50,000/mm<sup>3</sup> o TP > 4 segundos), falla renal (creatininemia = 1.3 mg/dL o depuración de creatinina en orina de 24 horas <60 mL/minuto), ateromatosis severa; ni contraindicación para recibir doxorubicina (bilirrubina >85.5 mmol/L, leucocitos <3,000/mm<sup>3</sup> o fracción de eyección cardiaca <50%).

**Procedimiento.** Previa premedicación con opiáceos, amoxicilina-clavulonato, manitol y ondansetrón, bajo anestesia local se utiliza la técnica de Seldinger para canalizar una arteria femoral, a partir de la cual se avanzan los catéteres hasta el tronco celiaco bajo visualización fluoroscópica; en ese punto se hace arteriografía selectiva de la arteria hepática para verificar la morfología y distribución de la irrigación arterial del hígado y de las metástasis, y para excluir la oclusión de la vena porta principal. La arteria hepática derecha o izquierda que nutre al tumor se cateteriza supraselectivamente, momento en el cual se administra la mezcla de antineoplásicos bajo monitoreo fluoroscópico, buscando evitar flujo retrógrado. Si el tumor involucraba ambos lóbulos hepáticos o si la cateterización supraselectiva no era posible, la mezcla se inyectaba en la arteria nutriente más apropiada y lo más distal posible al origen de la arteria duodenal para evitar necrosis gastroduodenal. No se utilizaron hasta donde era posible, agentes antiinflamatorios esteroideos para tratamiento del dolor, puesto que es conocido que ellos inducen falla renal en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Una vez terminada la infusión de medicamentos se procedía a practicar nueva angiografía de control. Luego de la cual se emboliza selectivamente la arteria nutricia de la lesión con perlas de Coil de 1 mm de diámetro para lograr la exclusión más amplia posible del

riego arterial. Tan pronto se termina el procedimiento se retiran los catéteres femorales. Después del procedimiento se continúa con amoxicilina-clavulanato y ranitidina endovenosa por tres días, más hidratación a razón de 3,000 cc/m<sup>2</sup> sc más potasio y sulfato de magnesio con diuresis forzada con manitol, tratamiento antiemético con ondansetrón y dexametasona, y seguimiento de la función hepática. Se continuaba con manejo ambulatorio a discreción según la evolución de cada caso.

La dosis de doxorubicina se ajustó según las concentraciones de bilirrubina (<25.6 mmol/L: 75 mg/m<sup>2</sup> sc, 25.6 a 51.3 mmol/L: 50 mg/m<sup>2</sup> sc, 51.3-85.5 mmol/L: 25 mg/m<sup>2</sup> sc); la de cisplatino fue de 75-100 mg/m<sup>2</sup> sc; el paciente se dejaba sin vía oral desde la noche anterior con líquidos intravenosos para hidratación (3,000 cc/m<sup>2</sup> sc) y utilizamos acetilcisteína oral en casos de pacientes con tendencia a disminución de su función renal.<sup>27</sup>

La quimioembolización arterial fue planeada para realizar al momento inicial (basal), a los dos meses y a los seis meses, y de ahí en adelante cada seis meses. El tratamiento fue discontinuado si se presentaba cualquier criterio de exclusión o por solicitud del paciente. El retardo por toxicidad permitido para aplicar cada tratamiento se planeó para no ser mayor a un mes. Igualmente se discontinuó el tratamiento ante la progresión de la enfermedad manifestada por presencia de invasión vascular o desarrollo de metástasis extrahepáticas.

**Evaluación de la respuesta al tratamiento.** La respuesta es evaluada mediante tomografía helicoidal computarizada (TAC) contrastada (alta resolución) a los tres y seis meses de cada procedimiento. El tipo de respuesta fue considerado como completa cuando no hay evidencia de enfermedad neoplásica; respuesta parcial cuando hay reducción de la masa tumoral >50%; enfermedad estable cuando la reducción es <50% o se presenta aumento <25%; y enfermedad progresiva cuando hay crecimiento de las masas tumorales >25% o ante deterioro clínico o paraclínico sostenido durante al menos cuatro semanas. Se considera que hay una respuesta objetiva al tratamiento cuando la suma de la respuesta parcial más la respuesta completa se mantiene como mínimo por seis meses. Los pacientes fueron evaluados cada mes hasta el fallecimiento o hasta la fecha de corte (1° de agosto de 2007) mediante examen clínico y pruebas bioquímicas. Se realiza gammagrafía ósea cuando hay sospecha clínica de compromiso óseo. Antes de cada procedimiento se realizan pruebas antígeno de superficie para hepatitis B y anticuerpos para hepatitis C (esta solo al inicio del tratamiento), creatininemia, bilirrubinas, albúmina sérica, alaninaminotransferasa, tiempo de protombina, tiempo parcial de tromboplastina y alfafetoproteína. Igualmente se calificaron los estados funcionales,<sup>26</sup> la intensidad del dolor,<sup>28</sup> y los sistemas de clasificación de Child-Pugh, de Okuda, de Barcelona y el sistema del puntaje de la clasificación italiana (CLIP).<sup>10-14</sup>

**Tabla 1.** Características basales clínicas y de laboratorio

Caso /sexo	Ed	Tipo-Tamaño (cm)	Síntomas (grado)	Grad GOT	Grad GPT	DC	CHILD-PUGH	OKUDA /CLIP/OMS	Comorbilidad
1/Masc	69	Hepatocarc 12.5 x 8.5	Dolor abdominal (2)	2	2	60.0	A	I/2/0	Enf diverticular Diabetes mellitus
2/Fem	73	Hepatocarc 7.7 x 6.9	Síndr constitucion (2) Dolor abdominal (2)	0	0	94.2	A	I/0/1	-
3/Masc	47	Carcinoide 12 x 10	Diarrea crónica (4)	0	0		A	I/-/1	-
4/Fem	75	Ca sigmoid 7.5 x 6.9	Dolor abdominal (2)	0	0	129.4	A	I/-/0	-
5/Fem	74	Colangio- carcinoma 3 x 1.7	Dolor abdominal (2)	1	1		A	I/-/0	Meningioma Hipertensión Tabaquismo
6/Masc	67	Colangio- carcinoma 4.6 x 9.4	Dolor abdominal (2) Síndr constitucion (2)	1	0	58.0	A	I/-/0	-

GOT, GPT=transaminasas; DC: Depuración de creatinina (mL/min)

Como complicaciones básicamente se tuvo en cuenta la presencia de fiebre, dolor abdominal, vómito, ascitis, sangrado gastrointestinal, sangrado en el sitio de punción femoral, encefalopatía, ruptura tumoral, derrame pleural, absceso hepático, hematuria, hipotensión, bradicardia, mielosupresión, deterioro de la función renal y desarrollo de cardiomiopatía dilatada. Los efectos colaterales y complicaciones se clasificaron tal como se hace internacionalmente.<sup>26</sup> Se calculó la sobrevida global a partir de la fecha de la primera quimioembolización hasta el fallecimiento del paciente o la fecha de corte del seguimiento (1° de agosto, 2007); el tiempo para progresión se calculó desde la fecha de la primera quimioembolización hasta cuando se encontró crecimiento de las masas tumorales >25%, deterioro clínico o paraclínico sostenido mínimo durante 4 semanas o el cierre del seguimiento.

## Resultados

Se realizaron doce procedimientos de QEIAHS transitoria en seis pacientes, todos con excelente reserva hepática; la mayoría de los pacientes estaban por encima de la quinta década. Dos pacientes tenían hepatocarcinoma confinado al

hígado, otras dos colangiocarcinoma confinado al hígado, una paciente tenía tumor carcinoide metastásico y otro adenocarcinoma de sigmoides, ambos metastásico al hígado con primario controlado. Los dos pacientes con hepatocarcinoma no habían recibido quimioterapia sistémica. El paciente con adenocarcinoma de sigmoides era politratado, con refractariedad al tratamiento y progresión confinada al hígado; una paciente con colangiocarcinoma había recibido nueve ciclos de quimioterapia con base en 5-FU y gemcitabina, y había presentado progresión confinada al hígado. Los tamaños tumorales basales en la gran mayoría de los casos fueron mayores a los 5 cm, alcanzando dimensiones hasta de 12 cm en su diámetro mayor. El síntoma predominante fue el dolor abdominal grado 2; la paciente con tumor carcinoide se caracterizaba por presentar diarrea crónica, en ocasiones severa. Todos los estados funcionales fueron mejores o iguales a 1. Se destacan como comorbilidad la enfermedad diverticular y diabetes mellitus en una paciente con hepatocarcinoma y el antecedente de resección de meningioma, hipertensión arterial y tabaquismo pesado en una de las pacientes con colangiocarcinoma (tabla 1).

En la tabla 2 se ve la respuesta a las cuatro semanas del ciclo de QEIAHS transitoria. La máxima toxicidad presentada en

**Tabla 2.** Respuesta alcanzada luego de cada ciclo de QEIAHS

Pte	QT intra-arterial	QT sistémica	Ciclo I		Ciclo II		Ciclo III		Ciclo IV		Sobrevida (meses); resultado
			Tamaño	Rta	Tamaño	Rta	Tamaño	Rta	Tamaño	Rta	
1	Doxo Cisplat	-	12.5x 8.5	RP 50%	13x13	RP 54%	16x16	PR 82%			> 23
2	Doxo Cisplat	-	7.7x6.9	RC	7.5x8.5	EE	7.5x8.5	RP 93%			9; muerte no oncológica
3	Doxo	5 FU + LCV	12x10	RP 36%	13.2x9.6	EE	10x10	RP 70%	10x10	P	16; último control
4	Doxo Mitomic Cisplat	-	7.5x6.9	P							3; por progresión
6	Doxo carbopl	5 FU + GTB	4.6x9.4	RP 50%							5

RC= respuesta completa, RP= respuesta parcial, EE= Enfermedad estable, P=Progresión; 5-fu= 5-fluorouracilo, LCV: Leucovorin GTB: Gemcitabina

**Tabla 3.** Toxicidad, estado funcional y control del dolor durante el tratamiento con QEIAHS

Pte	Ciclo	Medicación	Toxicidad (grado)	OMS – sintomatología
1	I	DOXO-CIS	Vómito (2) Transaminasas (4) Mucositis (3) Diarrea (3) Síndrome post-QEA (2)	1 – sin dolor
	II	DOXO-CIS	Transaminasas (3) Fosfatasa alcalina (3) Depur creatinina (2)	1 – sin dolor
	III	DOXO-CARB	Transaminasas (3)	1 – sin dolor
2	I	DOXO-CIS	-	1 – sin dolor
	II	DOXO-CIS	Transaminasas (1) AFP (2)	1 – sin dolor
	III	DOXO-CIS	-	1 – control del dolor con analgésico
3	I	DOXO + QTS	-	1 – sin dolor
	II	DOXO + QTS	Creatinina (1) Transaminasas (1)	1 – sin dolor
	III	DOXO + QTS	-	0 – sin dolor
	IV	DOXO + QTS	-	1 – sin dolor
4	I	DOXO + CIS +Mitomicina	Vómito (1) Transaminasas (2)	1 – dolor
6	I	DOXO-CARB	Depur creatinina (2)	0 – sin dolor

DOXO=Doxorrubicina, CIS=Cisplatino, CARB=Carboplatino, QTS=Quimioterapia sistémica

la paciente 1 (tabla 3), fue transitoria, aislada y de fácil manejo, destacándose aumento de las transaminasas (grado 4), diarrea y mucositis (grado 3), vómito (grado 2), elevación de la fosfatasa alcalina (grado 3) y disminución de la depuración de creatinina (grado 2). Entre los once procedimientos realizados se presentó solo un cuadro de síndrome postquimioembolización arterial (grado 2) durante el primer ciclo, el cual respondió al manejo médico con hidratación, analgesia con opioides y antibiotico-terapia. En esta paciente hubo retardo en la aplicación del segundo ciclo de QEIAHS debido a la presencia de fístula recto-vaginal atribuida a complicación de la enfermedad diverticular presente en la paciente desde antes de iniciar el tratamiento, la cual requirió manejo con colostomía y presentando evolución satisfactoria. A la fecha de corte cumple 23 meses de sobrevida.

El paciente 2, con diagnóstico de hepatocarcinoma, recibió manejo con doxorrubicina y cisplatino, alcanzó respuesta completa después del ciclo I; posteriormente después del ciclo III alcanza una respuesta parcial del 93%. Su máximo grado de toxicidad durante todo el procedimiento fue grado 1. Fallece por muerte de causa no oncológica 9 meses después.

La paciente 3, con diagnóstico de tumor carcinoide, recibió manejo con base a doxorrubicina, premedicación con octreotide y, secuencialmente, quimioterapia sistémica, con excelente tolerancia al tratamiento y efectos colaterales mínimos. Alcanzó respuesta parcial del 36% después del ciclo I, enfermedad estable después del ciclo II, y respuesta parcial del 70% después del ciclo III. Hubo progresión de la enfermedad después del ciclo IV. Cuando asistió al último control completaba una sobrevida de 16 meses.

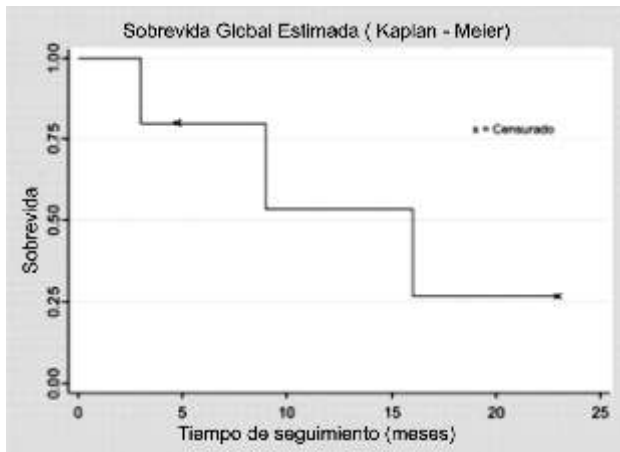
El paciente 4, con diagnóstico de adenocarcinoma del sigmoides confinado al hígado con primario controlado recibió un solo ciclo de QEIAHS transitoria con doxorrubicina, mitomicina y cisplatino. Presentó mínima toxicidad grado 2 con elevación de las transaminasas. No se obtuvo respuesta al tratamiento. Falleció en progresión tumoral tres meses después.

La paciente 5, con diagnóstico de colangiocarcinoma, por dificultades técnicas atribuibles a la presencia de arterioesclerosis severa, que se correlacionaban con la edad avanzada, antecedentes de tabaquismo e hipertensión arterial, no fue posible la cateterización femoral supraselectiva para realizar la QEIAHS transitoria.

La paciente 6, con diagnóstico de colangiocarcinoma, progresó al tratamiento inicial con quimioterapia sistémica con base a fluorouracilo/gemcitabina. Se le realizó QEIAHS transitoria con doxorrubicina y carboplatino (debido a depuración de creatinina limítrofe de 58 mL/min); se observó toxicidad mínima con relación a las transaminasas pero hubo deterioro de la depuración de creatinina, cayendo a 45 mL/min. Si se tiene en cuenta que en esta paciente no se utilizaron medicamentos nefrotóxicos, se atribuye la toxicidad renal al uso de medio de contraste, pese a que recibió las medidas de hidratación y profilaxis con N-acetilcisteína. La paciente obtuvo una respuesta parcial del 50% después del ciclo I. Alcanza una sobrevida al momento de elaboración de este informe de seis meses, pero por consenso del grupo tratante se decide no realizar quimioembolizaciones adicionales por deterioro de la función renal atribuible al medio de contraste. En la actualidad recibe nuevamente quimioterapia por vía sistémica.



No se detectaron episodios de toxicidad hematológica; la gran mayoría de efectos tóxicos fueron de índole no hematológico, básicamente de origen hepático. En todos los pacientes hubo desaparición del dolor y mantuvieron estados funcionales grado 1 que les permitió permanecer activos y con buenos niveles de autocuidado (tabla 3). El tiempo de seguimiento promedio fue de 11.2 meses (11- 23 meses). La mediana de sobrevida fue de 16 meses. El tiempo aportado por todos los pacientes de la cohorte fue de 56 meses, con una sobrevida global al final del seguimiento de 27% (figura 1).



**Figura 1.** Estimado de la sobrevida global según la técnica de Kaplan-Meier

## Discusión

En este estudio se plantea la QEIAHS transitoria como una alternativa terapéutica paliativa para este tipo de pacientes en quienes se ha agotado cualquier opción de tratamiento mediante resección quirúrgica local, ablación, trasplante hepático o tratamiento con quimioterapia sistémica, bien porque no existen medicamentos efectivos (como en el caso del hepatocarcinoma) o porque se agotaron otras posibilidades terapéuticas con fármacos (como en las otras neoplasias metastásicas a hígado con primario controlado).

Es importante destacar el estado avanzado y con grandes masas tumorales de los pacientes sometidos a tratamiento en el presente estudio; sin embargo, las respuestas predominantes paliativas después de cada ciclo estuvieron alrededor del 50%, en algunos casos siendo más promisorios, hasta del 80%, con la presencia de efectos colaterales mínimos, los cuales fueron de fácil manejo médico. Estos datos son similares a lo informado en un metaanálisis europeo con base en nueve ensayos clínicos controlados;<sup>11</sup> en esta publicación se destaca la QEIAHS como un procedimiento que mejora la sobrevida en pacientes con hepatocarcinoma.

En nuestro estudio, además de evaluar el tipo de respuesta alcanzada y perfil de toxicidad clínico y por laboratorio, se hizo una correlación muy estrecha con la evolución clínica,

estado funcional del paciente y el estado funcional del paciente (como una aproximación a la calidad de vida) y se encontró, al igual que otros autores,<sup>11, 14, 17</sup> un excelente mantenimiento del estado funcional, mejor o igual que 1, durante el periodo de sobrevida de los pacientes, permitiendo el desempeño en las actividades cotidianas, con la posibilidad de procurarse un buen autocuidado. El control del dolor y mantener un excelente estado funcional del paciente mediante la QEIAHS transitoria constituye un pilar fundamental que nos obliga a ganar más experiencia con el procedimiento en mención y a realizar futuros estudios incluyendo pruebas de de calidad de vida. Estos resultados son muy alentadores, puesto que los informes de la literatura plantean que en pacientes con hepatocarcinoma confinado al hígado y tratados con QEIAHS muestran respuestas del 30% al 50%, comparado con el 10% de la quimioterapia sistémica por vena, alcanzándose una mediana de sobrevida de diez meses versus tres meses.<sup>4</sup>

Es importante destacar la ausencia de complicaciones inherentes al procedimiento (técnicamente conocido como buen índice terapéutico), siendo ambos el producto de la supraselectividad alcanzada por el método utilizado, lo cual concuerda con otros reportes de la literatura.<sup>11,30-34</sup> Resaltamos la ausencia de toxicidad hematológica; la mayoría de los efectos tóxicos fueron de origen hepático. La técnica utilizada en este estudio también permite evitar efectos adversos inherentes a la instauración de bombas implantables definitivas, como lo pueden ser desplazamiento del catéter, sobreinfección o infusión de quimioterapia a estructuras adyacentes no afectadas por el tumor como tracto intestinal o a vesícula biliar. A diferencia del catéter fijo, la QEIAHS transitoria no exige desvascularización quirúrgica previa, puesto que con el solo aortograma se descarta la presencia de vías accesorias y se permite perfusiones completas. Sí existe el riesgo de hematoma a nivel inguinal debido al acceso percutáneo; cuando se presenta, este es fácil de controlar con medidas de compresión local.<sup>4,5,11,27-35</sup> En este estudio no se observó este tipo de complicación, pese al retiro inmediato posterior a la realización del procedimiento.

Dado que los ciclos repetidos de quimioembolización pueden causar atrofia hepática progresiva y daño vascular, las repeticiones deben hacerse según la respuesta tumoral; la tolerancia del paciente debe ser tomada en cuenta para cada nuevo ciclo, principio que se siguió como pauta fundamental para el tratamiento de los pacientes de esta serie.<sup>11</sup> Es probable, como en la práctica sucedió, los ciclos se colocan a necesidad.

Una pregunta para la que no se tiene respuesta aún, es sobre la frecuencia de repetición de cada ciclo;<sup>11, 36-43</sup> no es posible afirmar categóricamente la mejor forma de suministro, ni el tipo de medicamento a infundir, con la inquietud sobre si la repetición más frecuente o si administrar el siguiente ciclo antes del nuevo crecimiento de la masa tumoral, tengan implicaciones en la calidad de vida, la sobrevida libre de

enfermedad, la sobrevida total y latotoxicidad para el paciente.

En este estudio se utilizaron fármacos de alta efectividad terapéutica, con reconocida alta tasa de extracción hepática,<sup>3, 4, 11, 19, 20</sup> ya que no está disponible el fármaco de elección fluoxouridina, pero la que a su vez tiene el inconveniente de requerir infusión prolongada durante mínimo 14 días con bomba de infusión implantable y catéter definitivo. Con este estudio se abre un campo a seguir investigando sobre los catéteres transitorios, que ofrecen escasas complicaciones y gran supraselectividad. Igualmente, se deberá realizar más estudios en procura del conocimiento y mayor utilidad de los fármacos modernos, como oxaliplatino o irinotecan.<sup>21,22</sup>

En este orden de ideas, una limitante del procedimiento es la utilización de gran cantidad de medio de contraste para facilitar el proceso de supraselección; creemos que con la elección de pacientes con buena depuración de creatinina y las medidas de hidratación correspondientes puede adelantarse este procedimiento con mínimas implicaciones renales. Otro aspecto que podría mejorarse es evitar las implicaciones tóxicas del cisplatino a nivel renal utilizando fármacos emparentados sin toxicidad renal como carboplatino.

Si el papel de la utilización de la QEIAHS en hepatocarcinoma se encuentra altamente definido,<sup>1, 3, 4, 11</sup> los resultados de ensayos fase II y III de quimioterapia intraarterial no son concluyentes a la fecha para adoptarla como manejo convencional en cáncer colorectal confinado al hígado.<sup>1,3,4,11,29,44</sup> El tratamiento estándar del cáncer colorectal metastásico a hígado de primera vez se hace actualmente por vía intravenosa con la combinación de irinotecan o oxaliplatino con 5-fluorouracilo, leucovorin y bevacizumab. La tasa de respuesta con estos nuevos enfoques es del orden de 45-50%, con mediana de sobrevida de hasta 20 meses, significativamente mejor que los 12-15 meses con solo 5-FU y leucovorin.<sup>29,44</sup> Hasta el momento se desconoce si la quimioembolización arterial iguala o supera estos los resultados.

En medios como el nuestro aparecen pacientes con cánceres primarios de hígado o metastásicos confinados al hígado, supremamente avanzados, que se alejan de cualquier opción de tratamiento paliativo local, quirúrgico o trasplante hepático, en quienes hay dificultad para el acceso a bombas de implantación definitiva, y con dificultad para la consecución de la fluoxouridina, con lo que la QEIAHS vía catéter femoral percutáneo transitorio es una alternativa de manejo paliativo para este tipo de pacientes. Pero indudablemente, implementar la QEIAHS transitoria en fases tempranas de la enfermedad y en pacientes con mínima comorbilidad (ojala sin arterioesclerosis) posiblemente ofrezca mejores resultados y fácil ejecución del procedimiento.

Como conclusión, surge la QEIAHS transitoria selectiva de la(s) arteria(s) nutricia(s) por angiografía del tronco celiaco

como una posible alternativa terapéutica, paliativa para el tratamiento de pacientes con tumores primarios hepáticos y/o metastásicos confinados al hígado, con efectos colaterales mínimos y buenas respuestas de paliación, manteniendo un excelente estado funcional, y sin dolor.

## Referencias

- Hormiga CM, Rodríguez LA. Análisis de la situación de las enfermedades neoplásicas en Santander. *Rev Observat Salud Pública Santander* 2006; 3:4-30.
- Zhao Y, Wang SM, Zhnag J. Continuous hepatic artery infusion chemotherapy and chemoembolization for treatment of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ai Zheng* 2002; 21:421-3.
- Markan M. Regional chemotherapy. *Clinical research and practice*. Humana Press, Totowa (New Jersey), 1999:1-365.
- Curley S. *Liver cancer*. Springer, Houston, 1998:1-253.
- Llovet J, 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; 359:1734-9.
- Chung-Mau LO, Ngan H. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-71.
- Myers R. Metaanalysis of transarterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2003; 227: 611-3.
- Thomas M, Zhu A. Hepatocellular carcinoma: The need for progress. *J Clin Oncol* 2005; 22:2892-9.
- Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224:47-54.
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28:751-5.
- Marely L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: wich technique is more effective? A systematic review of cohort and randomised studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30:6-25.
- Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 2003; 8:425-37.
- Brouix J, Llovet JM. Is there an optimal locoregional therapy for hepatocellular carcinoma? *American Society of Clinical Oncology. Educational book. Thirty-eight annual meeting, May 18-21, 2002: 316-20.*
- Levy I, Sherman, M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50:479-50.
- Sotsky TK, Ravikumar TS. Cryotherapy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2002; 29:183-91.
- Pawlik TM, Abdalla EK, Vauthey JN. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: need for a new patient selection strategy. *Ann Surg* 2004; 240:923-4.

17. Gish RB, Porta C, Lazar L, Ruff P, Ruff P, Feld R, Croitoro A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patient with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007; 3069-75.
18. March JW, Dvorchik I, Subotin M, Balan V, Rakela J, Popechitelev EP, et al. The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Hepatology* 1997; 26:444-50.
19. 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; 35:1164-71.
20. Tangkijvanich P, Anukularkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:302-8.
21. Ucreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Husseini F, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4815-7.
22. Fiorentini G, Rossi S, Dentico P, Bernardeschi P, Calcinaï A, Bonechi F, et al. Irinotecan hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2003; 89:382-4.
23. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24:1395-403.
24. Dodd D, Napier D, Schoolfield JD, Hubbard L. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: postablation syndrome. *AJR* 2005; 185:51-7.
25. de Baère T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR* 2003; 181:695-700.
26. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-55.
27. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27:1578-83.
28. Melzack R. The McGill questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1:277-99.
29. Harmantas A, Rotstein LE, Langer B. Regional versus systemic chemotherapy in the treatment of colorectal carcinoma metastatic to the liver. Is there a survival difference? Meta-analysis of the published literature. *Cancer* 1996; 78:1639-45.
30. Matsuon N, Uchida H, Sakaguchi H, Nishimine K, Nishimura Y, Hirohashi S, et al. Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: Study based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings. *Semin Oncol* 1997; 24[Suppl 6]:S6-S70.
31. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987; 163:345-51.
32. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L'Hermine C. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: Comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR* 1999; 172:59-64.
33. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Takashima T, Demachi H. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: Local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33:S84-S88.
34. Takenaka K, Yoshida K, Nishizaki T, Korenaga D, Hiroshige K, Ikeda T, et al. Postoperative prophylactic lipiodolization reduces the intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1995; 169:40-04.
35. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332:1256-61.
36. Lu W, Li Y, He X, Chen Y. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Evaluation of two kinds of dosages of anticancer drugs and analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:2079-83.
37. Horiguchi Y, Itoh M, Takagawa H, Imai H, Kameia A, Sekoguchi B, et al. Assessment of chemoembolization therapy for primary liver cancer using a stabilized adriamycin-lipiodol suspension. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 31:S60-S64.
38. Nishimine K, Uchida H, Matsuon N, Sakaguchi H, Hirohashi S, Nishimura Y, et al. Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: Follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33:S60-S68.
39. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, et al. Hepatic tumors: Predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996; 198:33-40.
40. Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N, Raby N, Metivier EM, Summers L, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial adriamycin for hepatocellular carcinoma: Effect of coadministration of lipiodol. *J Hepatol* 1991; 13:1207.
41. Jaeger HJ, Mehring UM, Castañeda F, Hasse F, Blumhardt G, Loehlein D, et al. Sequential transarterial chemoembolization for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19:388-96.
42. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94:45-36.
43. Monna T, Kanno T, Maruno T, Harihara S, Kuroki T, Yamamoto S, et al. A comparison of transcatheter arterial embolization with one shot therapy for the patients with hepatic cell carcinoma. *Gastroenter Jpn* 1982; 17:542-9.
44. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3502-8.