

Quimioembolización en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

MARÍA VARELA Y JOSEP M. LLOVET

Oncología Hepática. Servicio de Hepatología. IMD. IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.



Áxel Oliveres

Puntos clave

- La quimioembolización arterial aumenta la supervivencia de un grupo seleccionado de pacientes con carcinoma hepatocelular no tributarios de tratamientos curativos.
- Los candidatos más adecuados son los pacientes con función hepática preservada, tumores multinodulares sin invasión vascular y que muestren una respuesta objetiva al tratamiento.
- Cerca del 40% de los pacientes tratados con quimioembolización presenta respuestas objetivas, con necrosis de más del 50% del tejido tumoral.
- Se requiere la realización de más ensayos clínicos para establecer el agente o la combinación de agentes óptimos (doxorubicina, cisplatino u otros) y el esquema terapéutico más adecuado.

Llovet JM, 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.

Resumen

Objetivo. Evaluar el impacto sobre la supervivencia de la embolización arterial hepática asociada o no a doxorubicina, en comparación con el tratamiento sintomático en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no tributarios de tratamiento curativo. Estudio secuencial, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado. El análisis se realizó según la intención de tratamiento.

Justificación. La embolización arterial es el tratamiento más ampliamente utilizado en todo el mundo para los pacientes con CHC en estadio intermedio-avanzado. Sin embargo, hasta la publicación de este trabajo no existía una clara evidencia del impacto de este procedimiento sobre la supervivencia y, por tanto, no se había establecido un tratamiento para estos pacientes.

Metodología y resultados. Se evaluó a 903 pacientes consecutivos con CHC, 297 de los cuales estaban en estadio intermedio. Al final del estudio se incluyó a 112 pacientes que fueron aleatorizados para recibir embolización arterial (37), quimioembolización (40) y tratamiento sintomático (35). El estudio se interrumpió tras la novena inspección secuencial, cuando se observó que la quimioembolización obtenía beneficios en términos de supervivencia frente al tratamiento conservador. Al final del seguimiento, 71 pacientes habían fallecido: 25 de los asignados a la embolización, 21 de los asignados a quimioembolización y 25 de los asignados a tratamiento conservador. Las probabilidades de supervivencia a 1 y 2 años fueron del 75 y el 50% para embolización; del 82 y el 63% para quimioembolización y del 63 y el 27% para el grupo control (quimioembolización frente a control; $p = 0,009$). La quimioembolización indujo una respuesta objetiva sostenida de al menos 6 meses en el 35% de los casos, y se asoció con una reducción significativa de la probabilidad de invasión portal tumoral en comparación con el grupo de tratamiento conservador. El tipo de tratamiento indicado fue la única variable con capacidad de predicción independiente de la supervivencia (*odds ratio* [OR] = 45; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,25-0,81; $p = 0,02$).

Conclusión. La quimioembolización mejora la supervivencia en pacientes seleccionados con CHC no tributarios de tratamientos curativos.

Comentario

El hepatocarcinoma (HCC) es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo y la tercera en cuanto a muertes relacionadas con el cáncer. Cada año se diagnostican más de 500.000 nuevos casos, que afectan principalmente a pacientes con cirrosis. Aproximadamente un tercio de los casos se diagnostica en estadio inicial, momento en que pueden aplicarse los tratamientos con intención curativa, como la resección quirúrgica, el trasplante hepático o los tratamientos percutáneos (ablación con radiofrecuencia o con inyección de etanol)¹. El resto de los pacientes se diagnostica en estadio intermedio o tardío y hasta la actualidad no existía para ellos un tratamiento estándar, puesto que no había pruebas incontrovertibles de que ninguno de ellos (embolización arterial, quimioterapia sistémica, radioterapia, hormonoterapia, etc.) tuviera un efecto positivo sobre la supervivencia. El trabajo que aquí se presenta indica que la quimioembolización arterial (TACE) hepática presenta mayor beneficio que el tratamiento conservador en pacientes seleccionados con CHC no tributarios de tratamientos curativos².

En condiciones normales, el hígado recibe aproximadamente el 70% de su aporte sanguíneo a través de la vena porta y el 30% restante de la arteria hepática. En cambio, el CHC es un tumor hipervascular que recibe su aporte sanguíneo mayoritariamente de la arteria hepática, por lo que su oclusión constituye la base racional del tratamiento con embolización. La TACE consiste en la administración por vía intraarterial hepática de un agente quimioterápico mezclado con un contraste oleoso (lipiodol), seguida de la oclusión de la arteria que

irriga el tumor mediante un material embolizante. Con ello se pretende combinar dos tipos de efecto antitumoral, uno que induce apoptosis mediado por la liberación local del agente quimioterápico, como la doxorubicina, la mitomicina C y/o el cisplatino, y el otro que induce necrosis secundaria a la isquemia inducida por la oclusión arterial con esponjas de gelatina, partículas de alcohol polivinílico (PVA) o agentes embolizantes esféricos. Mediante esta estrategia se consiguen respuestas objetivas entre el 30-50% de los casos¹. Este trabajo se diseñó seleccionando a pacientes con CHC en estadio intermedio-avanzado, buen estado general y función hepática correcta. Esta selección permite la aplicación de un esquema terapéutico más agresivo -hasta 4 embolizaciones el primer año- sin que el potencial beneficio sobre la supervivencia se contrarreste por un efecto deletéreo sobre la función hepática².

Tras evaluar a más de 900 pacientes cirróticos con CHC en 3 centros durante un período de 4 años, sólo 112 de ellos se incluyeron en el estudio, lo que representa el 12% de la población con esta neoplasia y el 37% de la población diana del estudio. No todos los pacientes se beneficiaron del tratamiento en términos de supervivencia. El estudio demuestra el beneficio que se obtiene con la quimioembolización con doxorubicina. Pero la interrupción prematura del estudio impidió evaluar el efecto de la embolización sin quimioterapia con respecto al grupo control. Los pacientes tratados con quimioembolización presentaron una probabilidad de invasión vascular tumoral y de fallecimiento relacionado con la progresión tumoral

significativamente inferior al del grupo control. De los pacientes tratados, el 35% presentó respuesta objetiva a los 6 meses tras el procedimiento, que fue el único factor predictivo independiente de la mortalidad. La supervivencia de los pacientes que consiguieron respuestas objetivas fue del 96% al año, del 77% a los 2 años y del 47% a los 3 años². Cerca del 20% de los pacientes presentó complicaciones relacionadas con el tratamiento.

La publicación de este estudio junto con otro de resultados positivos en pacientes asiáticos con CHC asociado a infección crónica por el virus de la hepatitis B³ ha justificado la realización de un metaanálisis para evaluar los beneficios de la embolización arterial⁴. Este metaanálisis analiza los resultados de 7 ensayos clínicos controlados que incluyen a un total de 545 pacientes y concluye que la embolización arterial mejora la supervivencia a 2 años frente al tratamiento sintomático (OR = 0,53; IC del 95%, 0,32–0,89; p = 0,017). El estudio mostró un beneficio significativo de la quimioembolización con cisplatino o doxorubicina, pero no con la embolización sola.

De los resultados de este estudio y el metaanálisis se concluye que hay evidencias suficientes para proponer la quimioembolización como el tratamiento estándar para los pacientes que presenten un CHC en estadio intermedio. Los candidatos óptimos para este tratamiento son los pacientes pertenecientes al grupo A de la clasificación de Child-Pugh con tumores multinodulares sin invasión vascular y que presentan respuesta objetiva tras el procedimiento. Quedan, sin embargo, numerosas cuestiones que deberán resolverse en el contexto de futuros ensayos clínicos, como cuál es el agente quimioterapéutico óptimo o cuál es el esquema de embolización más apropiado.

En cuanto al agente quimioterapéutico óptimo, los estudios en los se han identificado beneficios han utilizado doxorubi-

cina o cisplatino. La doxorubicina es una antraciclina que induce la formación de enlaces covalentes con los complejos de ADN-topoisomerasas, causando roturas lineales y roturas dobles del ADN. Este es el mecanismo de toxicidad más importante. Además, bajo condiciones de hipoxia, puede dar lugar a radicales libres que provocan afectación oxidativa en las proteínas celulares y su disfunción, provocando la muerte celular. La mielosupresión⁵ es el efecto de toxicidad agudo limitante de la dosis, sobre todo la neutropenia. Asimismo, puede provocar alopecia tras 2 ciclos de doxorubicina de 50 mg/m² y cardiotoxicidad si la dosis acumulada supera los 450 mg/m². El cisplatino también actúa mediante uniones covalentes con el ADN celular, se une a la bases púricas y secuestra a las células en la fase G2 del ciclo celular. Provoca alta nefrotoxicidad y neurotoxicidad, y la mielosupresión es el efecto limitante de la dosis⁵. Sólo un ensayo clínico controlado publicado en Japón sugiere que la quimioembolización con doxorubicina es significativamente superior a la farmarubicina en términos de supervivencia⁶.

En cuanto al esquema de embolización más adecuado, en el estudio que analizamos se realizaron una media de 2,9 tratamientos por paciente², y en el otro estudio positivo hasta 4,8 tratamientos por paciente³. Estas agresivas estrategias pueden ser relevantes para el mantenimiento del efecto anti-tumoral inicial, pero sólo pueden ser toleradas por pacientes con funcionalismo hepático preservado. Respecto a las sustancias embolizantes, la esponja de gelatina contiene partículas reabsorbibles de más de 700 µ que obtienen una oclusión proximal del árbol arterial hepático. Por el contrario, las microesferas de PVA no son reabsorbibles, son de menor tamaño (300–700 µ) y se pueden utilizar para realizar una embolización más distal, selectiva de la arteria nutricia tumoral. Se requieren nuevos ensayos clínicos para evaluar la utilidad de todos estos agentes o combinaciones de agentes.

Bibliografía



1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:107-17.
2. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.

3. 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.
4. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37: 429-42.
5. O'Dwyer PJ, Johnson SW, Hamilton TC. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 5th ed. Lippincott-Raven Publishers 1997; p. 418-28 y 461-4.
6. Kawai S, Tani M, Okamura J, Ogawa M, Ohashi Y, Monden M, et al. Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma - a comparison of L-TAE with farmorubicin and L-TAE with adriamycin (second cooperative study). The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33:S97-S102.