

QUIMIOEMBOLIZAÇÃO TRANSARTERIAL Com Partículas Carregadas com Doxorrubicina No Tratamento do Carcinoma Hepatocelular

Pedro Filipe SOUSA, Ana Sofia PRETO, Daniela LEÃO, António Miguel MADUREIRA,
Joaquim PAQUETE, J. COSTA-MAIA, P. VILARES-MORGADO

RESUMO

Avaliar retrospectivamente a resposta tumoral local e a sobrevivência após quimioembolização transarterial com partículas carregadas com doxorrubicina no tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular. Entre Abril de 2007 e Novembro de 2008, 47 doentes (idade média 61,7 anos; intervalo 42-84 anos) com carcinoma hepatocelular irrissecável foram tratados com quimioembolização transarterial. Realizaram-se 73 quimioembolizações superselectivas com microcateter (média 1,57 procedimentos por doente). No protocolo adoptado utilizaram-se sobretudo microesferas carregadas com 300-500 micra, embora tenham sido embolizadas partículas com 500-700 micra e 700-900 micra, num máximo de 150 mg de doxorrubicina administrada por sessão. A resposta tumoral foi avaliada imagiologicamente por TC. A variação dimensional tumoral foi calculada e a resposta tumoral classificada de acordo com os critérios da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL). Foi calculada a taxa de sobrevida ao primeiro ano para o subgrupo tratado entre Abril de 2007 e Janeiro de 2008 (24 doentes). O controlo imagiológico evolutivo foi realizado até Janeiro de 2009 ou até à morte do doente. Observou-se resposta completa em 13 doentes (27,7%), resposta parcial em 15 doentes (31,9%), doença estável em nove doentes (19,1%) e doença progressiva em 10 doentes (21,3%). A sobrevida ao primeiro ano após quimioembolização no subgrupo de 24 doentes foi de 54%. A quimioembolização com partículas carregadas com doxorrubicina é um método terapêutico minimamente invasivo, seguro e eficaz no tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular.

SUMMARY

TRANSCATHETER ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION

With Doxorubicin Eluting Beads in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Retrospective study to evaluate local tumor control and survival data after transcatheter arterial chemoembolization with doxorubicin eluting beads in the treatment of hepatocellular carcinoma. Between April 2007 and November 2008, a total of 47 patients (mean age 61,7 years; range 42-84 years) with hepatocellular carcinoma were treated with transcatheter arterial chemoembolization. In total 73 chemoembolization procedures were performed in superselective manner with microcatheter (mean 1,57 procedures per patient). The local chemoembolization protocol consisted of doxorubicin eluting beads mainly 300-500 micra but also 500-700 micra and 700-900 micra, to a maximum dose per session of 150 mg doxorubicin. Tumor response was evaluated with CT imaging. Change in tumor size was calculated and response was evaluated according to the European Association for the

P.F.S., A.S.P., A.M.M., J.P.,
J.C-M., P.V-M.: Serviços de
Radiologia e de Cirurgia. Hos-
pital de São João. Porto
D.L.: Serviço de Cirurgia. Hos-
pital Geral de Santo António.
Porto

© 2011 CELOM

Study of the Liver (EASL) criteria. Survival from first chemoembolization was calculated in the subgroup treated between April 2007 and January 2008 (24 patients). Follow-up imaging was performed until January 2009 or patient death. Evaluation of tumor response resulted in complete response in 13 patients (27,7%), partial response in 15 patients (31,9%), stable disease in 9 patients (19,1%) and progressive disease in 10 patients (21,3%). The one year survival rate after chemoembolization in the 24-patient subgroup was 54%. Chemoembolization with doxorubicin eluting beads is a minimally invasive, safe and effective therapy option for palliative treatment of hepatocellular carcinoma.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular é um problema de saúde pública. É o quinto cancro mais frequente a nível mundial e a terceira causa de morte por tumor maligno. Em 2002, registaram-se 626.000 casos em todo o mundo. A causa mais frequente de cirrose a nível mundial é a hepatite B, na Europa a hepatite C e em Portugal a cirrose alcoólica, com dois terços do número total de casos¹.

Nos doentes com carcinoma hepatocelular irrissecável em estágio B do sistema de estadiamento da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) está indicada a quimioembolização transarterial².

A quimioembolização arterial transcáteter (TACE) tira partido da dupla vascularização hepática, arterial (25%) e portal (75%), e da vascularização preferencialmente arterial (80%) dos hepatocarcinomas. A embolização condiciona isquemia, que produz hipóxia e morte celular. Adicionalmente a hipóxia aumenta a permeabilidade celular e dessa forma a concentração local do agente quimioterápico³.

A embolização reduz ainda o *wash-out* do fármaco, aumentando o tempo de exposição local. A administração superselectiva do fármaco protege os hepatócitos normais dos efeitos citotóxicos do agente quimioterápico. Elimina-se ainda o metabolismo de primeira passagem do quimioterápico que ocorre na administração oral ou intravenosa.

A TACE possibilita uma concentração de quimioterápico no tumor 100 vezes superior ao conseguido na quimioterapia sistémica⁴.

As microesferas carregadas com doxorubicina são partículas de polivinil-alcool biocompatíveis, hidrofílicas e não reabsorvíveis. A principal vantagem das microesferas carregadas é a libertação prolongada do fármaco (tempo de semi-vida 150-1730 horas) comparativamente à libertação mais rápida do agente quimioterápico em emulsão de lipiodol utilizado na TACE convencional (tempo de semi-vida 1 hora). O tempo de contacto tumoral com o quimioterápico é aumentado e os níveis plasmáticos são inferiores aos observados na TACE convencional⁵.

No presente estudo avaliamos retrospectivamente a resposta tumoral local e a sobrevivência após quimioembolização transarterial com partículas carregadas com doxorubicina no tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular.

MATERIALE MÉTODOS

Entre Abril de 2007 e Novembro de 2008, 53 doentes (40 homens, 13 mulheres) com diagnóstico de carcinoma hepatocelular irrissecável foram submetidos a quimioembolização transarterial com partículas carregadas com doxorubicina. Seis doentes foram excluídos do estudo. A avaliação anatomo-patológica do explante, no contexto de transplante hepático, revelou colangiocarcinoma num doente. Nos restantes cinco doentes não havia estudo imagiológico pré ou pós-procedimento para avaliação da resposta tumoral. À data da primeira TACE a idade média dos doentes era 61,7 anos (intervalo 42-84 anos).

Em trinta e um doentes a cirrose hepática estava associada ao consumo de álcool, em doze a infecção VHC, em dez a infecção VHB e quatro doentes tinham co-infecção VHB e VHC. A cirrose biliar primária e a hemocromatose foram a causa de cirrose hepática em dois doentes. Num doente o carcinoma hepatocelular não estava associado a cirrose hepática.

O diâmetro das lesões tratadas variou entre os 2,5 cm e os 11,6 cm (média de 5,7 cm). O número de lesões por doente variou entre 1 e 10 lesões (média de 2,7 lesões).

No quadro 1 apresentam-se as características de base dos doentes tratados com quimioembolização.

Foram submetidos a TACE 45 doentes sem indicação para tratamento curativo pela aplicação dos critérios de Barcelona⁶. Em dois casos o procedimento foi realizado como *ponte* para transplante hepático.

Foram quimioembolizados dois doentes em estágio Child-Pugh C, três doentes com doença extrahepática e um com invasão vascular macroscópica.

Antes de cada procedimento foi realizada avaliação laboratorial, incluindo doseamento de α -fetoproteína,

Quadro1 – Características de base dos doentes quimioembolizados

intervalo idade (anos)	42-84
média idade (anos)	61,7
sexo (M:F)	37:10
etiologia cirrose (alcoólica, VHC, VHB, VHC+VHB, outros, sem cirrose)	31, 12, 10, 4, 2, 1
média bilirubina sérica (mg/dL)	1,53
média albumina sérica (g/dL)	3,4
média tempo de protrombina (s)	12,9
Child-Pugh (A,B,C)	(35:10:2)
tumor uninodular ou multinodular	(16:31)
dimensão nódulo dominante < 3, 3.1-4, 4.1-5, 5.1-6 e > 6cm	(4:8:10:8:17)
dimensão nódulo dominante (cm)	
intervalo	2,5-11,6
média	5,76
doentes com alfa-fetoproteína < 20, 20-200, > 200 (ng/mL)	19:13:10 (5 sem dados)
estádio BCLC A, B, C, e D	(7:36:2:2)

bilirubina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, albumina, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase, creatinina, sódio sérico, estudo da coagulação e hemograma completo.

Adicionalmente foi realizado estudo TC, com administração de produto de contraste e.v., para avaliação do número de nódulos, dimensão do maior nódulo, comportamento vascular do nódulo dominante e presença de invasão vascular macroscópica ou de doença extra-hepática.

TACE

Após a introdução de catéter na artéria femoral comum direita, pela técnica de Seldinger, foi realizado estudo angiográfico das artérias mesentérica superior, tronco celíaco e artéria hepática comum, com estudo portal indirecto para avaliação do circulação portal. Em função da dimensão, localização e vascularização arterial do carcinoma hepatocelular o catéter foi introduzido até às artérias segmentares. Posteriormente o microcatéter foi introduzido super-

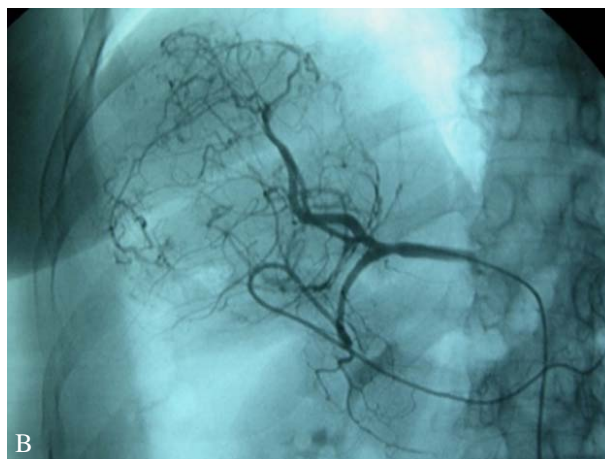
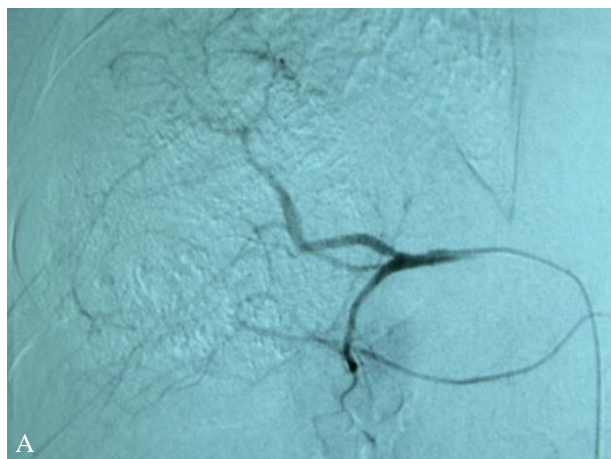


Fig. 1 – A) Angiografia da artéria hepática direita com demonstração de carcinoma hepatocelular hipervascular B) Exclusão vascular do carcinoma hepatocelular após TACE

selectivamente até às artérias que irrigavam o tumor. Após superselectivação, a mistura de microesferas carregadas com doxorrubicina e agente de contraste não-iónico foi libertada lentamente sob controlo fluoroscópico até se identificar estase do fluxo sanguíneo ou até uma dose máxima de 150 mg (4 cc) por embolização. Foram injectadas microesferas não carregadas sempre que se observasse significativa vascularização tumoral no final do procedimento.

Foram realizadas 73 quimioembolizações (média 1,55 sessões, intervalo 1-4 sessões). Todos os doentes foram quimioembolizados com microesferas carregadas com doxorrubicina (300-500 micra). Em treze doentes (27,6%) foi necessário administrar partículas não carregadas, 500-700 micra e 700-900 micra, no sentido de obter a adequada exclusão vascular. A dose cumulativa de doxorrubicina administrada variou entre os 18,75 mg e os 272 mg (média 107,5 mg) por doente.

Todas as TACE foram realizadas por radiologistas de intervenção (AMM, JP, PVM).

Um mês após cada procedimento foi realizado estudo imagiológico por TC para avaliação da resposta tumoral (número de nódulos e dimensão e comportamento vascular dos nódulos quimioembolizados) e da necessidade de repetição da TACE. O estudo TC foi realizado pela técnica multicorte (cortes de 5 mm) utilizando um TC dois cortes (Somatom, Siemens). Foram obtidas imagens sem e após administração de produto de contraste (fases arterial, portal e tardia). Nos casos de ausência de resposta completa, ou seja, vascularização tumoral residual, o procedimento foi repetido até uma dose cumulativa máxima de 450 mg de doxorrubicina.

Foi realizado controlo imagiológico evolutivo todos os seis meses após a última TACE até à morte do doente. Nenhum dos doentes incluídos foi perdido durante o *follow-up*.

Os dados clínicos e radiológicos de todos os doentes com carcinoma hepatocelular quimioembolizados foram retrospectivamente avaliados. Os dados clínicos foram revistos consultando a base de dados (SAM) e todos os estudos TC foram reavaliados por dois radiologistas (PFS,ASP) em consenso.

A avaliação da resposta tumoral foi baseada nos estudos TC. A dimensão dos nódulos embolizados foi calculada medindo o maior eixo nos cortes transversais. A resposta tumoral foi calculada segundo os critérios da EASL atendendo à variação dimensional e ao comportamento

vascular dos nódulos embolizados⁶. Os critérios RECIST não deverão ser utilizados para avaliação de resposta tumoral nos casos da quimioembolização⁷. O desaparecimento total da lesão ou a ausência de áreas captantes de produto de contraste foram classificadas como *resposta completa*. Redução dimensional superior a 50% ou redução da área tumoral captante de produto de contraste superior a 50% foram classificadas como *resposta parcial*. Aumento dimensional superior a 25% ou aparecimento de novas lesões foram classificadas como *progressão da doença*. Os restantes casos foram classificados como *doença estável*.

Foi ainda realizada avaliação de resposta por nódulo dominante, considerando-se neste caso progressão da

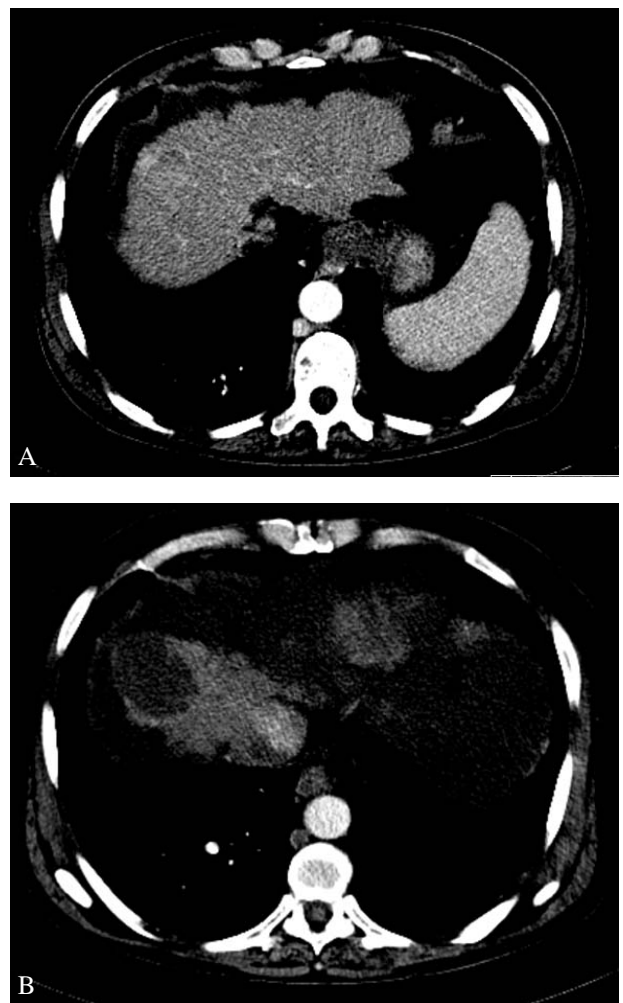


Fig. 2 – A) A TC evidencia carcinoma hepatocelular hipervascular no segmento hepático VIII. B) Após TACE observa-se ausência de áreas de captação de produto de contraste traduzindo resposta completa

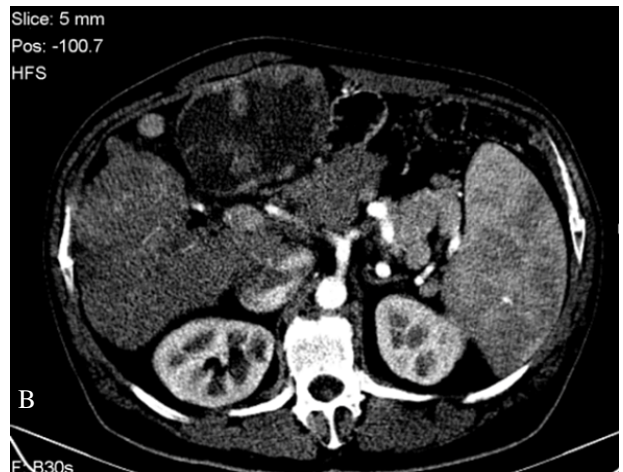
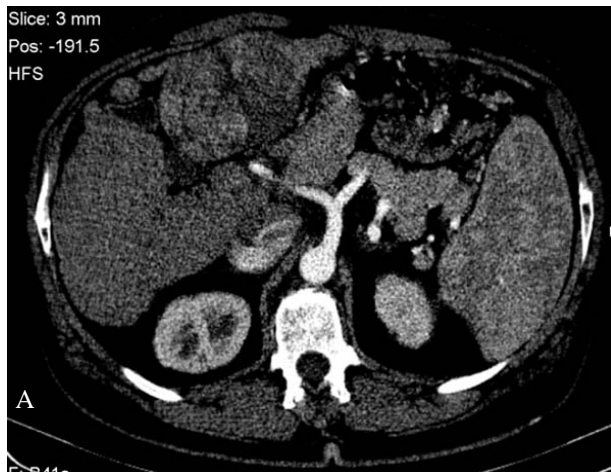


Fig. 3 – A) A TC evidencia carcinoma hepatocelular hipervascular no segmento hepático IV. B) Após TACE observam-se áreas residuais de captação de produto de contraste traduzindo resposta parcial

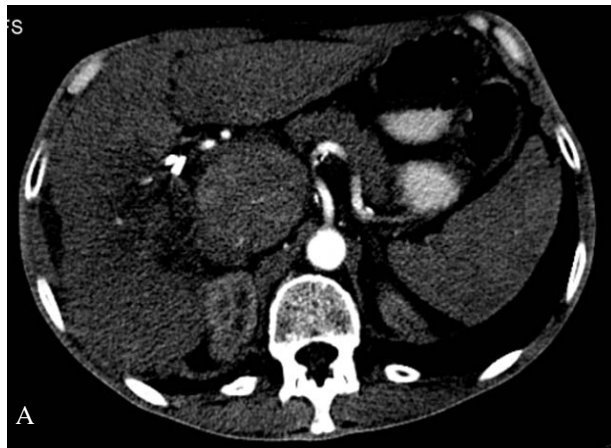


Fig. 4 – A) A TC evidencia carcinoma hepatocelular hipervascular no lobo caudado B) Após TACE observam-se áreas residuais de captação a que se associam nódulos hipervasculares de novo traduzindo progressão da doença



Fig. 5 – A - A TC evidencia carcinoma hepatocelular hipervascular no segmento hepático III B Após TACE observa-se redução inferior a 50% da área de captação de produto de contraste traduzindo doença estável.

doença caso identificasse dimensional superior a 25% . As classificações, *resposta completa*, *resposta parcial*, *doença estável*, *resposta objectiva* e *controlo de doença* são idênticas às previamente descritas.

A análise estatística foi realizada no software SPSS.

RESULTADOS

Observou-se exclusão vascular tumoral no final do procedimento nos 47 doentes (Figura 1).

A taxa de mortalidade aos 30 dias foi de 0%.

Foram identificadas três complicações *major* (0,041%) decorrente da TACE. Uma dissecação arterial da artéria hepática comum autolimitada. Uma trombose parcial da artéria hepática própria, tratada com sucesso com heparina ev (5000 U) e fibrinólise (0,5 mg/h de alteplase em perfusão) intraarterial através de catéter colocado na artéria hepática comum. Finalmente um abscesso hepático, que respondeu com êxito a tratamento conservador.

Nos 42 doentes com doseamento pré-procedimento de α -fetoproteína (AFP) observou-se uma relação estatisticamente significativa ($p = 0,034$) entre os níveis de AFP e a resposta tumoral de acordo com os critérios da EASL, traduzindo o carácter prognóstico já conhecido deste marcador tumoral (quadro 2).

No estudo TC realizado 30 dias após a última TACE registou-se resposta completa em 13 doentes (27,7%), res-

Quadro 2 – Relação entre a AFP sérica (ng/mL) e a resposta tumoral de acordo com os critérios da EASL

	RC	RP	DE	DP
< 20	6 (31,6%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)	1 (5,2%)
20-200	5 (38,5%)	4 (30,7%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)
> 200	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	6 (60%)

$P = 0,034 (< 0,05)$

Quadro 3 – Resposta tumoral de acordo com os critérios da EASL

resposta completa	13	27,7%
resposta parcial	15	31,9%
doença estável	9	19,1%
doença progressiva	10	21,3%
Total	47	
resposta objectiva	28	59,6%
controlo da doença	37	78,7%

posta objectiva em 28 doentes (59,6%) e controlo da doença em 37 doentes (78,7%) (quadro 3), (figuras 2,3,4 e 5).

Na avaliação da resposta por nódulo dominante observou-se resposta completa em 14 doentes (29,8%), resposta objectiva em 36 doentes (76,6%) e controlo da doença em 46 doentes (97,9%).

Não foi possível identificar relação estatisticamente significativa entre a resposta tumoral de acordo com os critérios da EASL e o número e dimensão das lesões, os níveis de bilirrubina iniciais e a quantidade de doxorubicina administrada.

Dois doentes em estágio Child-Pugh C (BCLC D) foram quimioembolizados após decisão em reunião multidisciplinar. Estes encontravam-se vivos à data do presente estudo (quatro e sete meses após TACE).

Em cinco doentes a TACE resultou em *downstaging* tumoral permitindo posterior transplante hepático (nódulo único com 7.2 cm, nódulo único com 6.4 cm, dois nódulos o maior com 3.8 cm, quatro nódulos o maior com 3.6 cm, quatro nódulos o maior com 6.7 cm).

Do sub-grupo de 24 doentes cuja primeira TACE foi realizada até Janeiro de 2008, 13 doentes estavam vivos ao fim de 12 meses, traduzindo uma sobrevida ao primeiro ano de 54%. Um destes doentes faleceu por complicação aguda do transplante hepático. Dois eram estágio BCLC C (doença extrahepática).

DISCUSSÃO

A TACE efectivamente aumenta a sobrevida quando comparada com placebo ou quimioterapia sistémica⁸.

Os estudos clínicos iniciais demonstraram que a TACE com partículas carregadas, com quimioterápico apresenta melhores resultados comparativamente à TACE convencional.

Neste estudo os resultados são similares aos obtidos no estudo PRECISION V apresentados no Congresso Europeu de Radiologia (ECR) 2009⁹. O PRECISION V é o estudo europeu multicêntrico de referência em TACE com partículas carregadas com doxorubicina, com uma resposta completa de 27%, resposta objectiva de 52% e controlo de doença de 63%.

O estágio Child-Pugh C poderá não ser contraindicação absoluta para a realização de quimioembolização, como demonstrado neste estudo, embora seja necessária reserva hepática funcional suficiente para tolerar o procedimento. Não é certo, contudo, que estes doentes beneficiem deste procedimento.

Após TACE verificou-se *downstaging* tumoral em cinco doentes, possibilitando um tratamento curativo a do-

entes a quem tinha sido oferecido inicialmente apenas tratamento paliativo.

A TACE é uma terapêutica local não permitindo por isso o tratamento adequado da doença extrahepática. Neste estudo pudemos verificar este aspecto, tendo os dois doentes, com doença extrahepática, falecido aos oito e 11 meses após TACE.

A quimioembolização com partículas carregadas com doxorrubicina é um método terapêutico minimamente invasivo, seguro e eficaz no tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

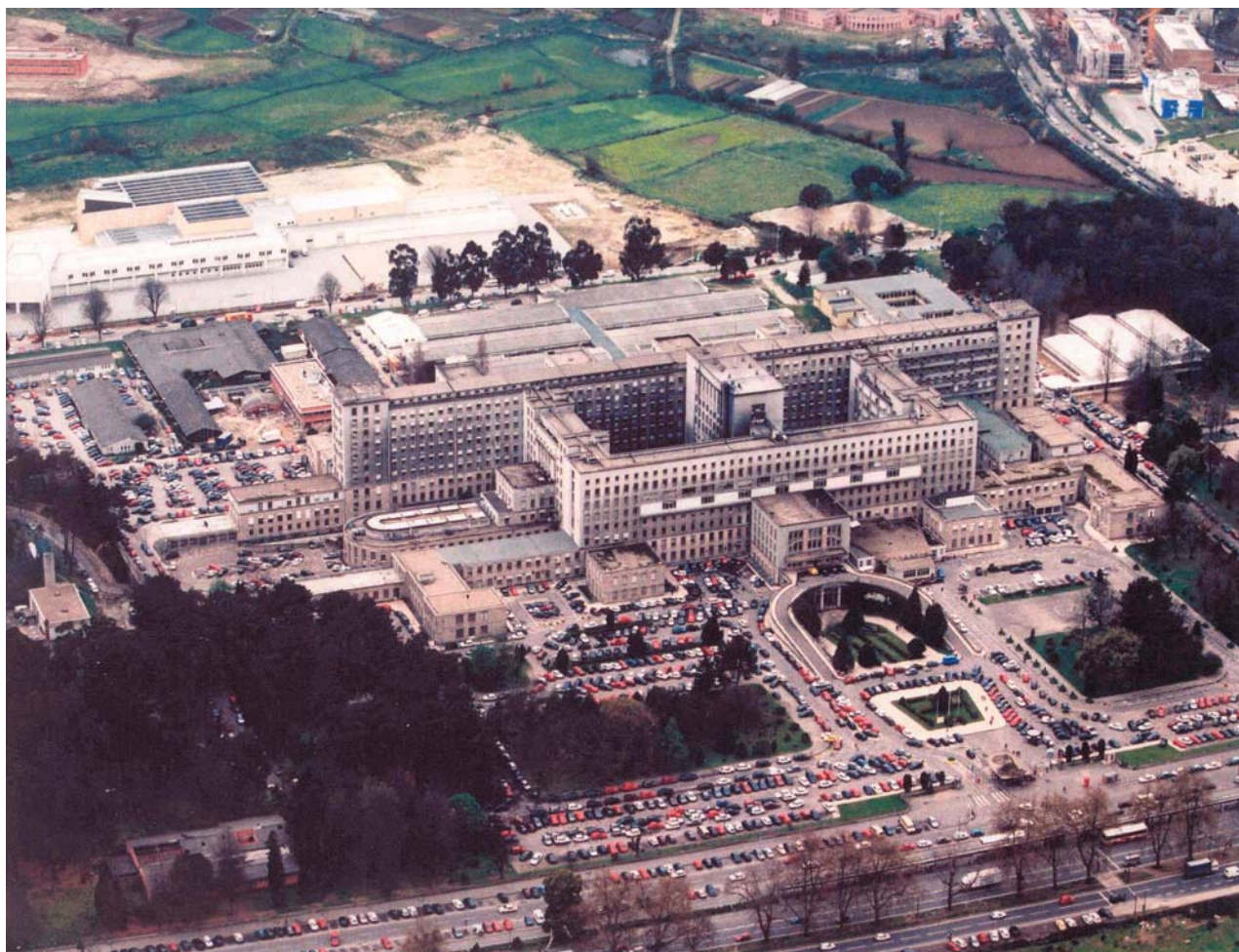
Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. MARINHO RT, GIRIA J, MOURA MC: Rising costs and hospital admissions for hepatocellular carcinoma in Portugal (1993-2005). *World J Gastroenterol* 2007;13:1522-7

2. LLOVET JM, BURROUGHS A, BRUIX J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17
3. KALVA SP, THABET A, WICKY S: Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics* 2008;28:101-117
4. RAMSEY DE, KERNAGIS LY, SOULEN MC, GESCHWIND JF: Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(9 pt 2):S211-221
5. LEWIS AL, GONZALEZ MV, LLOYD AW et al: DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(2 pt 1):335-342
6. BRUIX J, SHERMAN M, LLOVET JM et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430
7. FORNER A, AYUSO C, VARELA M et al: Evaluation of Tumor Response After Locoregional Therapies in hepatocellular Carcinoma Are Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Reliable? *Cancer* 2009;115:616-623
8. LLOVET JM, BRUIX J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442
9. VOGL TJ, EICHLER K, MALAGARI K: Precision V: A randomized phase II trial of a drug-eluting bead in the treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization. *Eur Congress Radiol* 2009



Hospital São João