

**EXPERIENCIA CON 12 CICLOS DE QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL EN  
PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA O METASTASIS A HIGADO CON  
PRIMARIO CONTROLADO  
BUCARAMANGA-COLOMBIA**

**MADELEINE LUCIA BRACHO CHURIO**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA  
BUCARAMANGA  
2008**

**EXPERIENCIA CON 12 CICLOS DE QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL EN  
PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA O METASTASIS A HIGADO CON  
PRIMARIO CONTROLADO  
BUCARAMANGA-COLOMBIA**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: MADELEINE *LUCIA BRACHO CHURIO***  
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA  
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

**CO-INVESTIGADORES**  
**JOSE FEDERICO SAAIBI**  
Cardiólogo Hemodinamista  
**GERMAN GAMARRA H.**  
Epidemiólogo Clínico  
**ALEXANDER M'CORMICK**  
Médico general

**Trabajo de investigación para obtener el título de  
MEDICO INTERNISTA**

**DIRECTOR DEL PROYECTO:**  
***JESUS S. INSUASTY E.***  
INTERNISTA ONCOLOGO CLÍNICO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA  
BUCARAMANGA  
2008**

## **AGRADECIMIENTOS**

La autora expresa sus agradecimientos de manera especial

A Dios, Padre Celestial, porque siempre esta conmigo y así, nada me falta. Gracias, por darme la fortaleza necesaria para salir adelante en los momentos difíciles.

Al Dr. Jesús S.Insuasty E, internista y oncólogo clínico, por su dedicación, por su apoyo incondicional, por sus valiosos consejos. Gracias por ser un excelente Director de Proyecto.

Al Dr. Germán Gamarra, por su nivel de exigencia, por el constante estímulo y la orientación durante estos años de residencia

Al Dr. José Federico Saaibi, por su amable colaboración en la realización de los procedimientos

A todas aquellas personas que de una u otra forma aportaron su granito de arena en beneficio de la presente investigación.

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCION	14
1. PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
1.1 HIPOTESIS	15
2. JUSTIFICACION	16
3. OBJETIVOS	17
3.1 GENERAL	17
3.2 ESPECIFICOS	17
4. MARCO TEORICO	18
4.1 TRATAMIENTO MEDICO (NO QUIRURGICO) DEL HEPATOCARCINOMA	18
4.1.1 Criterios de Selección para llevar a Cirugía a un Paciente con Lesiones Hepáticas	18
4.1.2 Criterios de Mal Pronóstico	19
4.2. CRIOCIRUGIA	19
4.3. TRANSPLANTE HEPATICO	20
4.3.1 Factores de Riesgo Predictores de Recurrencia Posterior al trasplante	20
4.4. QUIMIOTERAPIA SISTEMICA	20
4.5. QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL HEPATICA - QUIMIOTERAPIA REGIONAL	20
4.5.1 Objetivos de la Quimioterapia Regional	21

	<b>Pág.</b>
4.5.2 Farmacocinética	21
4.5.3 Toxicidad por Quimioterapia Transarterial Hepática	22
4.5.4 Respuesta al Tratamiento con Infusión de Quimioterapia Arterial	24
4.5.5 Indicación de Infusión Arterial Hepática	24
4.5.6 Principios Fundamentales de la Infusión Arterial Hepática	25
4.5.7 Técnicas Quirúrgicas para Colocar el Catéter	26
4.5.8 Complicaciones Inherentes al Catéter Implantable Permanente versus Catéter no Permanente	30
4.5.9 Evaluación Pretratamiento para la Quimioembolización Arterial	30
4.6 CANCER COLORECTAL METASTASICO A HIGADO CON PRIMARIO CONTROLADO	30
5. MATERIALES Y METODOS	32
5.1 TIPO DE ESTUDIO	32
5.2 METODOLOGIA	32
5.2.1 Criterios de inclusión para la realización del procedimiento	32
5.3 EVALUACION DE RESPUESTA Y DEFINICION DE VARIABLES	33
5.3.1 Estado funcional OMS:	34
5.3.2 Definición de complicacione	37
5.4 PROCEDIMIENTO	38
5.5 PROCESAMIENTO Y ANALISIS	40
5.6 ASPECTOS ETICOS Y LEGALES	40

6. RESULTADOS	41
7. DISCUSION	45
8. CONCLUSIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	50
ANEXOS	55

## LISTA DE CUADROS

	<b>Pág.</b>
Cuadro 1. Farmacología de las drogas	22
Cuadro 2. Estado funcional	31
Cuadro 3. Estado de Child Pugh	36
Cuadro 4. Estado BCLC	36
Cuadro 5. Estado Okuda	36
Cuadro 6. Sistema de puntaje de CLIP	37
Cuadro 7. Tabla de sobrevivencia general (Método Kaplan - Meier)	43

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Variaciones anatómicas en la vascularización	27
Figura 2. Devascularización quirúrgica de la zona gastroduodenal	29
Figura 3. Distribución anatómica de los lóbulos	29
Figura 4. Gráfica de Sobrevida Global estimada (Kaplan – Meier)	44

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo A. Formularios	56
Anexo B. Formato de recolección ciclo 1 de quimioembolización (mes 2)	59
Anexo C. Ciclo 2 de quimioembolización (mes 6)	62
Anexo D. Características basales clínicas y de laboratorio	65

## RESUMEN

**TITULO:** EXPERIENCIA CON 12 CICLOS DE QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA O METASTASIS A HIGADO CON PRIMARIO CONTROLADO. BUCARAMANGA-COLOMBIA.\*

**AUTOR:** Madeleine Lucia Bracho Churio.\*\*

**PALABRAS CLAVES:** Quimioembolizacion arterial

**DESCRIPCION:** Describir la respuesta al tratamiento con Quimioembolizacion Intraarterial Hepática Supraselectiva (QEIAHS) del hepatocarcinoma u otras neoplasias metastasicas al hígado con primario controlado. Estudio descriptivo: serie de casos. Se revisaron las historias clínicas de pacientes sometidos a QEIAHS, tratados en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander a partir de marzo de 2000.

**RESULTADOS:** Se realizaron 12 procedimientos de QEIAHS en 6 pacientes con excelente reserva hepática. Edades por encima de la quinta década. Diagnósticos histopatológicos: 2 pacientes con hepatocarcinoma, una con tumor carcinoide metastásico a hígado, dos con colangiocarcinoma confinado al hígado y uno con adenocarcinoma de sigmoides metastásico al hígado. Tamaños tumorales predominantes entre 5 y 12 cm. Síntoma predominante: dolor abdominal grado 2. Child-Pugh A, Okuda I. Estados funcionales mejores o iguales a 1

Respuesta evaluada cuatro semanas después de la aplicación de cada ciclo de QEIAHS. A los pacientes 1 y 2 se les realizaron 3 ciclos, al paciente 3, 4 ciclos y a los pacientes 4 y 6, un solo ciclo. A la paciente 5 no se le realizo el procedimiento por la presencia de arterioesclerosis. Mejores respuestas paliativas alcanzadas: 50- 93%. El paciente 4, presento progresión. Los eventos adversos fueron mínimos, transitorios y de fácil manejo, sin efectos hematológicos. Solo tuvimos un síndrome postquimioembolizacion en la paciente 1, que respondió al manejo. Tiempo de seguimiento promedio: 11,2 meses. Mediana de sobrevida: 16 meses. Sobrevida total: 27%. Los estados funcionales se mantuvieron entre grado 0 y 1 durante el periodo de sobrevida, permaneciendo generalmente asintomáticos.

**CONCLUSIONES:** Surge la QEIAHS, como alternativa terapéutica paliativa para el tratamiento de pacientes con estos diagnósticos, con efectos colaterales mínimos, buenas respuestas de paliación, manteniendo excelente estado funcional. Es aplicable en sitios que cuenten con Unidades de Oncología y hemodinamia y facilitado por el Plan Obligatorio de Salud.

---

\* Proyecto de Grado

\*\* Facultad de Salud – Escuela de Medicina – Director: Jesús Insuasty.

## SUMMARY

**TITULO:** A 12 COURSE EXPERIENCE OF ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA OR LIVER METASTASIS WITH CONTROLLED TRIAL BUCARAMANGA – COLOMBIA.\*

**AUTHOR:** Madeleine Lucia Bracho Churio.\*\*

**KEY WORDS:** Arterial Chemoembolization

**DESCRIPTION:** To describe the response to the treatment with Superselective Hepatic Intra-arterial Chemoembolization (SHIACE) of hepatocarcinoma, or other metastatic neoplasias of the liver with controlled trial. Descriptive study: series of cases. Clinical histories, which were reviewed, included consecutive patients undergoing SHIACE with an established diagnosis of primary hepatic tumors or patients with liver metastasis with controlled primary. All patients were treated in the Department of Oncology at the University Hospital of Santander since March, 2000.

**RESULTS:** 6 patients with an excellent hepatic reserve underwent 12 procedures of SHIACE. Their average age was over fifty. The histopatologic diagnosis corresponded to two patients with hepatocellular carcinoma, one patient with metastatic carcinoid tumor to the liver, two patients with a diagnosis of cholangiocarcinoma confined to the liver, and one patient with a diagnosis of metastatic sigmoid adenocarcinoma of the liver. The basal predominant tumors were between 5 and 12 cm. The predominant symptom was the second-degree abdominal pain. The states of Child-Pugh and Okuda, were A and I respectively. Also, all the functional states at the beginning were better or equal to 1

The results were evaluated four weeks after the application of each course of SHIACE. Three courses were applied for patients 1 and 2, four courses for patient 3, and a single course for patients 4 and 6. Patient 5 did not undergo the procedure because of the presence of arteriosclerosis. The best-reached palliative answers were between 50 and 93%. Patient 4 displayed progression. The side effects were minimum, transitory and medically easy to handle. The absence of hematologic effects stood out. There was only one case of Post Chemoembolization Syndrome found in patient 1, who responded to the restored handling. The average time for monitoring was 11.2 months. Median survival: 16 months. Survival rate: 27%. The functional states stayed between 0 degree and 1 degree during the survival period, remaining generally asymptomatic.

**CONCLUSIONS:** The SHIACE, through a selective transitory femoral percutaneous catheterization of the main artery by angiography of the celiac trunk, has been revealed to be a therapeutic alternative. It is a palliative for the treatment of patients with hepatic primary tumors and/or metastatic tumors confined to the liver, with minimum side effects and good responses, maintaining an excellent functional state. The SHIACE is an applicable procedure in the majority of the places in Colombia with departments of Oncology and Hemodinamia. Simultaneously, this procedure is facilitated by the Obligatory Plan of Health of Colombia, which contemplates the use of different drugs and the accomplishment of a peripheral arterial-graph. These are the necessary conditions to execute this procedure.

---

\* Project of Degree

\*\* Faculty of Health - School of Medicine - Director: Jesus Insuasty.

## INTRODUCCION

La incidencia del carcinoma hepatocelular viene aumentando a nivel mundial [1]. Los tratamientos curativos, tales como la resección, el trasplante hepático o los tratamientos percutáneos, benefician únicamente al 25% de los pacientes y son la única oportunidad para mejorar las expectativas de vida [2,5]. Pese a la implementación de programas de vigilancia para detección de carcinoma hepatocelular en forma temprana, la mayoría de los tumores son diagnosticados en estados avanzados, para los cuales no se ha establecido tratamientos estándar [3,5]. La embolización arterial induce respuestas objetivas en el 16 al 55% de los pacientes y disminuye la tasa de progresión tumoral.

Sin embargo, seis ensayos aleatorizados no encontraron beneficios en la sobrevida al comparar esta terapia con o sin quimioterapia (Doxorrubicina, cisplatino) versus el manejo conservador o tratamientos subóptimos [6-9]. Similarmente, dos revisiones sistemáticas de algunos de estos ensayos mostraron resultados discrepantes [3-5].

La falta de beneficios en la sobrevida podría ser debida a dos factores. Primero, el pronóstico es relacionado no solamente al carcinoma hepatocelular en sí, sino también al estado funcional de la cirrosis de base.

Segundo, las respuestas objetivas no se mantienen en el transcurso del tiempo. De acuerdo a esto, nosotros lanzamos la hipótesis que una selección muy estricta de pacientes y un esquema más agresivo de tratamiento podría prolongar el efecto antitumoral inicial, logrando permitir la identificación de un beneficio en la sobrevida relacionada con el tipo de tratamiento y clarificar la incertidumbre acerca de la utilidad de este tratamiento.

Actualmente, este procedimiento se viene adelantando a nivel mundial en pacientes con hepatocarcinoma confinado al hígado o metástasis a hígado con primario controlado, cuando no son candidatos a las formas de tratamiento curativas mediante resección quirúrgica o trasplante hepático para hepatocarcinoma y a resección quirúrgica o quimioterapia con anticuerpos monoclonales para la otra situación [6-12].

## **1. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Constituye la Quimioembolización Intraarterial Hepática Suprselectiva (QEIAHS) en pacientes con hepatocarcinoma versus otras neoplasias metastásicas a hígado con primario controlado, una alternativa del tratamiento paliativo en casos con estas neoplasias que no son candidatos a otras opciones de manejo?

### **1.1 HIPOTESIS**

Una selección muy estricta de pacientes y un esquema más agresivo de tratamiento podría prolongar el efecto antitumoral inicial, permitiendo la identificación de un beneficio en la supervivencia relacionada con el tipo de tratamiento y clarificar la incertidumbre acerca de la utilidad de este tratamiento

## 2. JUSTIFICACION

No existe tratamiento estándar sistémico ni loco-regional para pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable, o cáncer metastásico confinado al hígado con primario controlado que no responde al manejo convencional con quimioterapia sistémica y anticuerpos monoclonales. Se propone entonces la Quimioembolización Intraarterial Hepática Supraselectiva (QEIAHS) como una alternativa terapéutica paliativa para este tipo de pacientes. Implementamos la realización de la QEIAH en forma supraselectiva 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 costosas bombas de difícil acceso.

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.

Nosotros proponemos utilizar la QEIAHS para casos supremamente seleccionados, generalmente aquellos no quirúrgicos y sin opción 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, nos proponemos en el presente estudio describir las características clínicas y paraclínicas de nuestros pacientes, los medicamentos utilizados y la evolución posterior al procedimiento, constituyéndose así esta experiencia en la base para estudios posteriores.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL**

Describir la respuesta al tratamiento con Quimioembolización Intraarterial Hepática Suprselectiva (QEIAHS) del hepatocarcinoma u otras neoplasias metastásicas al hígado con primario controlado.

#### **3.2 ESPECIFICOS**

- Conocer el tipo de respuesta paliativa obtenida en pacientes con hepatocarcinoma u otras neoplasias metastásicas al hígado con primario controlado sometidos a tratamiento con QEIAHS paliativa por vía femoral percutánea suprselectiva
- Conocer el tiempo de preservación del buen estado funcional y control del dolor en pacientes sometidos a tratamiento con QEIAHS
- Conocer la sobrevida total, tiempo para progresión, tipo de toxicidad, complicaciones agudas y tardías del tratamiento con QEIAHS por vía femoral percutánea suprselectiva
- Conocer las dificultades, complicaciones agudas y tardías con relación al procedimiento de QEIAHS femoral percutánea suprselectiva

## 4. MARCO TEORICO

No existe tratamiento estándar para pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable [2-5]. Seis ensayos aleatorizados de embolización arterial, con o sin quimioterapia, mostraron un fuerte efecto antitumoral, pero ninguno mostró beneficio en la sobrevida en comparación con el tratamiento conservador (sintomático) ó tratamientos subóptimos [6-9]. Dos revisiones sistemáticas justificaron realizar estudios adicionales para definir la eficacia de esta técnica en forma definitiva e inequívoca [5-10].

El estudio de Llovet y colaboradores [5] muestra resultados relevantes utilizando quimioembolización con Gelfoam y Doxorubicina mejorando la sobrevida en pacientes seleccionados con carcinoma hepatocelular irresecable. Este ensayo fue parado antes de su culminación debido a que demostró que la quimioembolización mejoraba la sobrevida. La instauración del tratamiento y su respuesta fueron identificados como predictores pronósticos, como también confirmaron el beneficio del tratamiento [5].

### 4.1 TRATAMIENTO MEDICO (NO QUIRURGICO) DEL HEPATOCARCINOMA

Se recomienda realizar solamente tratamiento médico y no someter el paciente a cirugía si se encuentra el hígado muy disminuido de tamaño, existe presencia de encefalopatía hepática, el tiempo de protrombina tiene una actividad menor al 60% con respecto al control, como también ante la disminución de los niveles de albúmina por debajo de 3 gms/dl o ante la elevación de las aminotransferasas por encima de 150 UI/lt.

Por otro lado es importante tener en cuenta que la sobrevida obtenida mediante resección quirúrgica curativa es ampliamente variable. En los pacientes sometidos a resección quirúrgica curativa y que cursan con hepatitis B o cirrosis a los dos o tres años se encuentran vivos entre el 23.5% al 51% de los pacientes, a 5 años se encuentran vivos entre el 27% al 49% de los pacientes. Los pacientes cirróticos tienen una sobrevida a 5 años entre el 10.7% al 39% [12,13].

**4.1.1 Criterios de Selección para Llevar a Cirugía a un Paciente con Lesiones Hepáticas.** Se deben cumplir los siguientes requisitos [13,14]:

- Ausencia de invasión vascular
- Lesiones solitarias sin metástasis intrahepáticas.

- Los tumores deben tener menos de 5 cm de diámetro (algunos autores recomiendan menos de 3 cm) [13]
- El procedimiento debe garantizar un margen quirúrgico negativo mayor de 1 cm.

Con estos criterios los pacientes cirróticos Child clase A tienen una supervivencia a 5 años del 40%, en no cirróticos la supervivencia a 5 años es del 70% [1].

El refinamiento en las técnicas quirúrgicas muestra beneficio para obtener mejores resultados, entre ellos, la reducción del sangrado intraoperatorio, el cual se logra mediante la oclusión combinada de flujo con aislamiento supra e infrahepático de la vena cava alcanzando una oclusión vascular total del hígado, procedimiento que es bien tolerado durante 60 minutos [1, 3, 13,14].

Teniendo en cuenta la supraselección para tratamiento quirúrgico de estos pacientes y los métodos sofisticados para reducir el sangrado intraoperatorio, solo se alcanza la resección quirúrgica cumpliendo todos los criterios de selección únicamente en el 2% de los pacientes [1,3,13,14].

**4.1.2 Criterios de Mal Pronóstico.** Los siguientes criterios indican un pobre resultado para el tratamiento de los hepatocarcinomas: 1. La cirrosis hepática en una alta frecuencia facilita la presentación multicéntrica del hepatocarcinoma hasta en un 69%, 2. Ausencia de cápsula tumoral, 3. Niveles de alfa-fetoproteína mayores a 10000 ng/ml antes de la resección quirúrgica, 4. Invasión tumoral a la cápsula, 5. Pobre estado funcional del paciente y 6. Alto grado de diferenciación tumoral [3,5].

## 4.2 CRIOCIRUGIA

Se indica ante la presencia de lesiones primarias múltiples o lesiones bilobares irresecables. Igualmente ante la presencia de tumores hepáticos metastáticos. Las complicaciones más frecuentes son:

- Hemorragia intraoperatoria del sitio tratado
- Fístula del tracto biliar
- Absceso hepático
- Absceso subfrénico
- Insuficiencia renal por mioglobinuria [15].

### **4.3 TRANSPLANTE HEPATICO**

Se indica en cáncer confinado al hígado en pacientes no candidatos a hepatectomía parcial o curativa. La sobrevida a 5 años en pacientes transplantados por carcinoma hepático oscila entre el 10% al 38%, a diferencia de la sobrevida en los transplantados hepáticos por causas no malignas que es del 67% [16].

Como plantea D. Jones, en Liver Cáncer de Steven Curley [4], la limitada disposición de órganos y el alto riesgo de recurrencia del cáncer, hacen del uso del transplante para hepatocarcinoma no fibrolamelar o fibrolamelares grandes, algo altamente controversial.

**4.3.1 Factores de Riesgo Predictores de Recurrencia Posterior al transplante.** Son factores de riesgo predictores de recurrencia posterior al transplante:

- La invasión vascular microscópica o macroscópica
- Los tumores mayores de 5 cm
- Los tumores hepáticos múltiples
- La ausencia de pseudocápsula
- La presencia de metástasis ganglionar linfática. Los estados TNM III o IV [4,16].

### **4.4 QUIMIOTERAPIA SISTEMICA**

La quimioterapia sistémica no tiene ningún efecto en la sobrevida de pacientes con cáncer hepático. Existen estudios con base a la utilización de doxorubicina pero los resultados obtenidos no son concluyentes [17].

Se espera mas estudios respecto a la utilización de nexavar (sorafenib), pero hasta el momento no existen resultados definitivos que recomienden su uso [18].

### **4.5 QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL HEPATICA - QUIMIOTERAPIA REGIONAL**

En 1950 Kloop y Bierman realizaron la primera quimioterapia regional mediante la infusión de mostaza nitrogenada. En 1965, Watkins, Sullivan y Zurek realizaron la primera quimioterapia selectiva en la arteria hepática [3,4].

La utilidad de la quimioterapia regional [3, 4,20] se fundamenta principalmente en:

- La suplencia sanguínea dual al hígado

- El hígado tiene asombrosamente una alta tolerancia a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos
- El hígado reúne ciertas características farmacocinéticas específicas a saber [3,4,19,20]:

Cada minuto fluyen por el hígado entre 1.5 a 2 litros, 2/3 de la irrigación son suplidos por la vena porta. En pacientes con micrometástasis y hepatocarcinoma clínicamente indetectable su irrigación sanguínea se obtiene combinadamente por la arteria hepática y la vena porta pero en cáncer primario hepático o en metástasis hepáticas macroscópicas la suplenia sanguínea se hace exclusivamente por la arteria hepática [3, 4, 19, 20].

**4.5.1 Objetivos de la Quimioterapia Regional.** Tiene como propósito principal:

- Suministrar quimioterapia al lecho tumoral en una concentración y dosis mas alta que la alcanzada por vía sistémica
- Lograr mejor efecto dosis-respuesta, y
- Mejorar el índice terapéutico (mayor efecto terapéutico con menor toxicidad) [3,4].

**4.5.2 Farmacocinética.** La quimioterapia intraarterial farmacocinéticamente permite [3, 4, 11, 19, 20]: 1. Gran nivel de extracción por parte del hígado en el primer paso por ese órgano, y 2. Los fármacos utilizados para este procedimiento deben tener un alto nivel de aclaramiento corporal y corta vida plasmática.

Los fármacos mas utilizados por vía arterial y que alcanzan 8 veces mas exposición del tumor que por vía venosa periférica son: Cisplatino, Carboplatino,

Mitomicina C, BCNU, y últimamente la Doxorubicina, Oxaliplatino e Irinotecan [21,22].

En el cuadro siguiente hay una descripción detallada de la farmacología de las drogas seleccionadas en infusión arterial destacándose que la tradicional Floxouridina (no disponible en Colombia) alcanza concentraciones hepáticas cercanas a 400 veces mayor por vía hepática que sistémica, con un porcentaje de extracción entre el 95 al 99 %, el 5-Fluouracilo muestra una relación hepatosistémica 10-100 con un porcentaje de extracción del 19 al 81%.

La Floxouridina tiene el inconveniente que requiere aplicación intraarterial durante 14 días consecutivos, condición que exige instalación de catéter permanente con

sus debidas complicaciones de desplazamiento, infección e invasión del paciente y exige contar con una bomba de infusión especial.

Las formas de suministro con otro tipo de fármacos facilita la aplicación puntual por catéter periférico en periodos cíclicos puntuales [21,22].

**Cuadro 1. Farmacología de las drogas**

Droga	Relación hepática/sistémica	%de extracción
Floxouridina	400	95-99
5-Fluorouracilo	10-100	19-81
Mitomicina C	3	15-20
Cisplatino	5	10-20
Doxorrubicina	2	10-30
Oxaliplatino*		
Irinotecán*		

Fuente: Autor

\*Se encuentran en investigación. Referencia 21 y 22

**4.5.3 Toxicidad por Quimioterapia Transarterial Hepática.** La quimioterapia intraarterial no presenta la toxicidad convencional común por la aplicación venosa sistémica de la misma [22,23], no se produce mielosupresión, es muy ligera si se llega a presentar cuando se utiliza Mitomicina y Antraciclinas. Con la quimioterapia intraarterial es poco frecuente la diarrea, náuseas, vómito y mucositis. Definitivamente el hígado tolera altas dosis debido a su capacidad regenerativa y reserva funcional [22,23].

La toxicidad mas frecuente con infusión arterial hepática con catéter implantable definitivo es la esclerosis biliar: tiene la característica de ser severa, irreversible, se presenta ocasionalmente con la Mitomicina pero es muy frecuente con la Floxouridina, sobre todo con dosis mayores a 0.3 mg/kg/día suministrada durante 14 días o a pacientes que tienen previamente aumento de la fosfatasa alcalina. La esclerosis biliar que se caracteriza por aumento de las bilirrubinas, radiológicamente recuerda la colangitis esclerosante, la ecografía generalmente es normal y el diagnóstico se establece mediante colangiografía retrógrada endoscópica, la cual muestra estrecheces en el conducto hepático. Los procedimientos de quimioembolización arterial supraselectivos utilizando catéter periférico femoral percutaneo en periodos cíclicos puntuales disminuyen estas complicaciones (3, 4, 11, 21-23).

Es importante tener en cuenta que el conducto hepático común es irrigado por ramas de la arteria gastroduodenal y la arteria mesentérica superior. Mientras que la bifurcación de los conductos hepáticos es irrigada por ramas de la arteria hepática. La reducción de la incidencia de esclerosis biliar se logra: 1. Mediante la reducción de las dosis de la Floxouridina a 0.2mg/kg/día, 2. Suministro de dexametasona, 3. Reducción del suministro a 7 días, 4. Monitoreo estrecho de la fosfatasa alcalina, de tal manera que se debería suspender el suministro de la floxouridina cuando los niveles de fosfatasa alcalina estén 3 veces por encima del límite superior.

Otras toxicidades frecuentes reportadas con la quimioterapia intraarterial hepática son [3, 4, 21-23]: la hepatitis química, la cual es reversible; la falla hepática ha sido definida por la ocurrencia de encefalopatía, aumento de la ascitis, aumento del TP, aumento de la bilirrubina sérica y deterioro del estado de Child. La colecistitis química acalculosa también puede presentarse debido a que la arteria cística se origina de la arteria hepática derecha o de la izquierda. Algunos autores proponen para evitar esta complicación realizar colecistectomía profiláctica [4].

Otra complicación habitual es la presencia de gastritis y ulceración gastroduodenal, las cuales se presentan generalmente con catéteres permanentes debido a la mala posición del catéter o inadecuada ligadura de los vasos rama de la arteria hepática en este mismo procedimiento, o por regurgitación de las partículas embolizantes dentro de la arteria gástrica derecha o izquierda, o la presencia de variaciones anatómicas.

Actualmente se ha alcanzado mejoría en los aspectos técnicos de implantación de catéteres percutáneos y bombas implantables lo cual ha duplicado las respuestas en un 50% (25-75%) y disminuyeron las infecciones por catéteres obteniéndose mejoría de su bienestar. En la actualidad se dispone de bombas implantables, bombas externas y dispositivos para la administración de medicamentos por catéteres percutáneos.

Otra complicación es el síndrome post-quimioembolización que consiste en dolor abdominal y fiebre ocurre en 60-80% de los casos y está típicamente asociado con elevación de la ASAT y ALAT [24]. Se autolimita a los 3-4 días, requiere solo monitoreo del paciente y control del dolor pero puede prolongar el periodo de hospitalización después del procedimiento. Los antibióticos no son necesarios para tratar la fiebre. Algunos investigadores han mostrado que la necrosis tumoral es la principal causa y es predictor de respuesta al tratamiento [24,25]. Se puede presentar también la formación de abscesos hepáticos pos-quimioembolización, generalmente como resultado de la colonización del tumor necrótico por bacterias intestinales.

La disfunción renal es otra complicación, 8,6%, pero solo 2,8% desarrollan falla irreversible. Generalmente está relacionada con el número de sesiones, severidad

de la cirrosis, el uso del medio de contraste, el cisplatino [24,25]. La hidratación adecuada particularmente cuando se usa Cisplatino y la selección de los pacientes con adecuada función renal pretratamiento es esencial.

**4.5.4 Respuesta al Tratamiento con Infusión de Quimioterapia Arterial.** El hepatocarcinoma confinado únicamente al hígado muestra respuestas del 30% al 50% vs. 10% cuando la quimioterapia se suministra únicamente por vena, alcanzándose una mediana de supervivencia de 10 meses versus tres meses [4]. Llamativamente el cisplatino que es inactivo mediante el suministro por esta vía, por vía intraarterial alcanza respuestas entre el 40 al 50% [4].

Es aceptado que la quimioembolización arterial logra respuestas tumorales máximas cuando se hace múltiples veces, promedio de 3,9 ciclos [11] en uno de los estudios analizados en un meta-análisis. El número óptimo de sesiones no es conocido [4,11]. Dado que los ciclos repetidos de quimioembolización pueden causar atrofia hepática progresiva y daño vascular, las repeticiones deben hacerse según la respuesta tumoral y la tolerancia del paciente que debe ser tomada en cuenta en cada nuevo ciclo [11]. El intervalo de tiempo óptimo entre la quimioterapia transarterial y la embolización no ha sido explorado.

La eficacia de la quimioembolización se puede medir de diferentes maneras: mediante TAC (respuesta imaginológica), alfa-fetoproteína (respuesta biológica) para diferenciar tumor residual y remanente tumoral necrótico, grado de necrosis tumoral, supervivencia del paciente y calidad de vida. El índice más efectivo del éxito es la supervivencia [11, 14, 17].

**4.5.5 Indicación de Infusión Arterial Hepática.** Se indica: 1. En enfermedad refractaria al tratamiento con quimioterapia sistémica, 2. En toxicidad intolerable a la quimioterapia sistémica, 3. En casos de respuesta parcial a la quimioterapia sistémica con toxicidad intolerable [13].

La quimioterapia intraarterial también tiene utilidad en procesos metastásicos al hígado como es el caso del CA colorrectal confinado al hígado, con el tumor primario controlado ofreciendo respuestas mayores que al tratamiento sistémico.

En conclusión, surge la quimioterapia intraarterial como una alternativa a la falla de respuesta al tratamiento sistémico o ante efectos colaterales intolerables. Queda por definir su papel como tratamiento adyuvante y obliga el trabajo mediante la participación de un equipo multidisciplinario.

Es fundamental conocer la anatomía arterial y sus variantes, reconocer y tratar prontamente las complicaciones de la quimioembolización arterial. Es importante evaluar nuevos regímenes de infusión regional como también promover que la toxicidad sea razonable. Solo la práctica consecutiva y estandarizada nos llevará a

acumular mayor experiencia en el manejo de las lesiones hepáticas no quirúrgicas no candidatas a trasplante.

En resumen los protocolos actuales del manejo de las lesiones tumorales hepáticas contemplan [13]:

- Los pacientes con tumores en estadios iniciales (tumor único menor de 5 cm ó 3 nódulos que miden menos de 3 cm.) serán considerados para tratamiento radical. La resección quirúrgica estará indicada en pacientes con tumor único, ausencia de hipertensión portal y niveles normales de bilirrubinas.
- Los pacientes con hipertensión portal o niveles anormales de bilirrubinas o tres nódulos menores de 3 cm. de diámetro serán considerados para trasplante.
- Los tratamientos percutáneos serán considerados cuando la cirugía no sea posible.
- Los pacientes con tumores multinodulares serán aleatorizados o entrarán a ensayos de fase 2, para apreciar la respuesta al tratamiento locoregional.
- Los pacientes en estado terminal definido como aquellos con un estado funcional de 3 o más o un estado de Okuda III recibirán tratamiento sintomático.
- De acuerdo a lo previamente expuesto, nuestro estudio incluirá pacientes con carcinoma hepatocelular no sometidos previamente a tratamientos regionales quienes no sean candidatos a tratamiento curativo (por la condición del paciente o la no disposición de recursos en el medio ni la posibilidad de realizarse el tratamiento en otro sitio). Al igual pacientes con carcinomas metastásicos al hígado con primarios controlados.

**4.5.6 Principios Fundamentales de la Infusión Arterial Hepática.** Se parte del principio que el hígado tiene suplencia sanguínea dual: mediante la arteria hepática y mediante la vena porta.

Es importante destacar que la nutrición de un tumor hepático primario o metastásico se realiza fundamentalmente por vía arterial y la nutrición del parénquima hepático normal se realiza principalmente por vía venosa.

La quimioembolización arterial, para lograr su efecto citotóxico, utiliza fármacos que tienen una alta tasa de extracción (captación) por el hígado: de tal forma que la dosis de fármaco de quimioterapia suministrada al hígado resulta mucho más alta que la alcanzada por vía sistémica.

La selectividad de la localización del catéter, determina también la cantidad de hígado embolizado y se sabe que es importante preservar la mayor parte de tejido hepático funcional como sea posible. Gracias a la neovascularización dual (arterio-portal) de la periferia del nódulo tumoral se previene la muerte de estas células de tejido hepático normal.

Dado que los ciclos repetidos de quimioembolización pueden causar atrofia hepática progresiva y daño vascular, las repeticiones deben hacerse según la respuesta tumoral y la tolerancia del paciente que debe ser tenido en cuenta en cada nuevo ciclo.

El concepto de quimioembolización arterial se viene investigando desde hace más de cuarenta años. Es llamativo ante todo la gran mejoría del índice terapéutico (mayor efecto terapéutico con menor toxicidad) alcanzado al aumentar mediante esta técnica de suministro la extracción del fármaco de quimioterapia directamente por el tumor mientras disminuye la exposición sistémica al fármaco y baja también el grado de toxicidad.

El hígado es el sitio mas frecuente de metástasis por carcinoma colorectal, siendo comprometido hasta en un 70% de los casos y menos del 10% de las metástasis pueden ser sometidas a resección hepática. Igualmente, el 50% de las resecciones hepáticas recaen.

Con la quimioterapia sistémica (por vía venosa) un tercio de los pacientes únicamente alcanza a presentar respuestas parciales, volviéndose anecdótico el alcance de una respuesta completa.

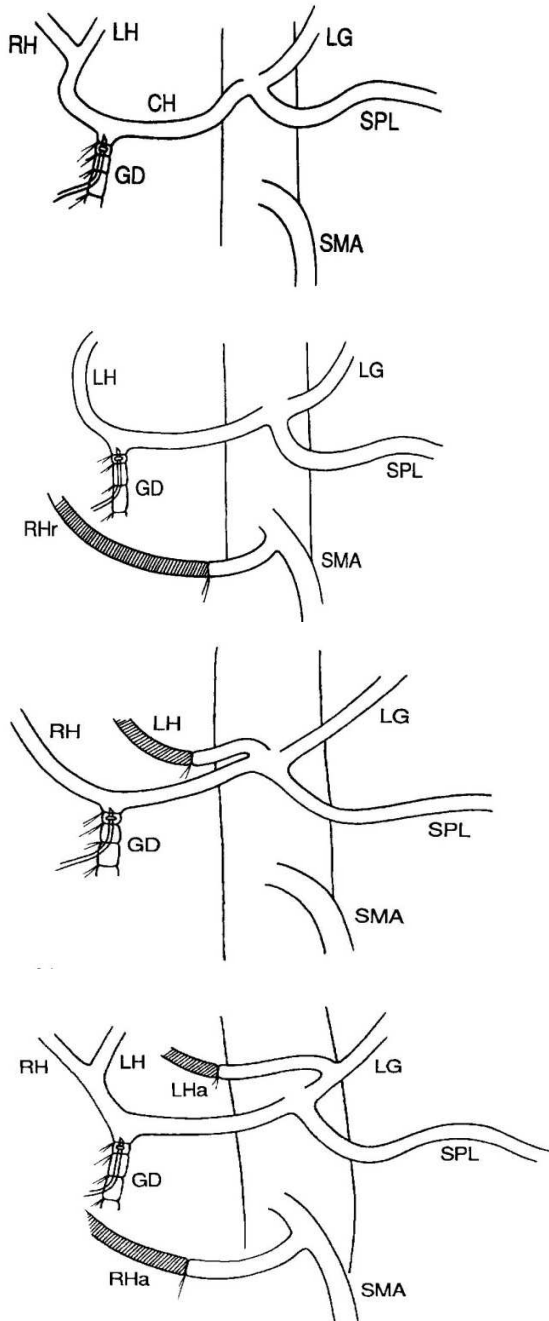
**4.5.7 Técnicas Quirúrgicas para Colocar el Catéter.** Se requiere realizar una evaluación preoperatoria e intraoperatoria (antes y durante el procedimiento) teniendo en cuenta la historia clínica del paciente y los laboratorios básicamente encaminados a incluir pacientes con una buena función renal (depuración de creatinina  $\geq 60$  ml/minuto), pruebas de coagulación en el rango que permitan procedimientos arteriales invasivos [4,26].

Mediante una arteriografía transfemoral se visualiza las arterias celiacas, se localiza la arteria mesentérica superior y se identifica las ramas accesorias de suplencia duodeno-gástrica. Ver gráficas.

La arteriografía permitirá identificar la presencia de vasos normales o la presencia de **vasos accesorios** los cuales son arterias adicionales a la vascularización normal y los **vasos remplazados** que corresponden a vascularización con origen distinto al normal. Ver gráficas.

## Figura 1. Variaciones anatómicas en la vascularización

9. HAI Chemotherapy for Colorectal Cancer Metastasis to the Liver 155



CH: hepática común RH: hepática derecha RHa: hepática derecha accesoria LH: hepática izquierda LHa: hepática izquierda accesoria GD: gastroduodenal LG: gástrica izquierda SPL: esplénica SMA: arteria mesentérica superior

Fuente: HAI Chemotherapy for Colorectal Cancer Metastasis to the Liver

La misma arteriografía nos dejará durante el procedimiento descartar la posibilidad de oclusión de la vena porta (lo cual contraindicaría continuar con el mismo).

Durante esta técnica invasiva arterial en forma indirecta también se podrá excluir la presencia de enfermedad metastásica extrahepática y el compromiso ganglionar linfático a nivel porta-hepático.

Es importante aclarar que el paciente previamente al proceso de arteriografía ya ha sido sometido mediante TAC o ultrasonografía a un proceso de tamizaje para descartar compromiso oclusivo de la vena porta y compromiso metastásico extrahepático [4, 11, 26], pero estos se pueden reafirmar durante el proceso de arteriografía como se describe arriba.

La técnica utilizada por nosotros es similar a la descrita por el grupo de Barcelona [5,27] con algunas modificaciones, en la cual nos proponemos básicamente realizar una aplicación de la quimioterapia intraarterial supraselectiva, de tal manera que se localiza la rama arterial proveniente de la arteria hepática derecha o izquierda que selectivamente nutre el tumor para aplicar la quimioterapia estrictamente en ese sitio.

Con esta supraselectividad, logramos no aplicar la droga a nivel de la arteria gastroduodenal, evitando en esta forma la injuria a nivel del antro y el duodeno.

Por principio, la aplicación de la quimioterapia intraarterial siempre deberá hacerse distal a la arteria gastroduodenal [5,27] para evitar la necrosis gastroduodenal.

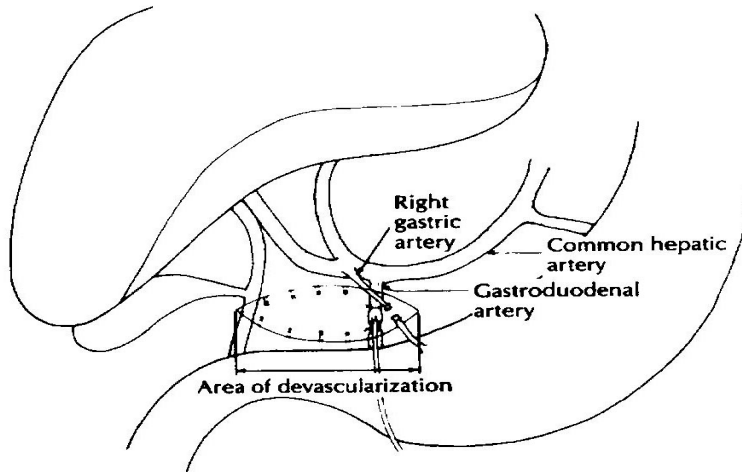
Con la arteriografía evadimos la devascularización quirúrgica de la zona gastroduodenal que se requiere realizar en los procedimientos de quimioembolización arterial que dejan catéter implantable fijo para la infusión del medicamento en forma prolongada mediante una bomba extracorporea.

Nuestra técnica al igual que la de otros grupos [5,27], nos permite realizar el procedimiento en una sesión única, la cual se repite en espacios prolongados (uno inicial, posteriormente a los dos meses, y luego cada seis meses y así sucesivamente). Ver gráfica.

En cada procedimiento de quimioembolización se realizará únicamente isquemia segmentaria del tumor, con el propósito de favorecer procesos regenerativos graduales del hígado y disminuir los efectos colaterales de dolor severo y reducir posibles riesgos de encefalopatía [4, 5,11, 27].

## Figura 2. Devascularización quirúrgica de la zona gastroduodenal

9. HAI Chemotherapy for Colorectal Cancer Metastasis to the Liver 153



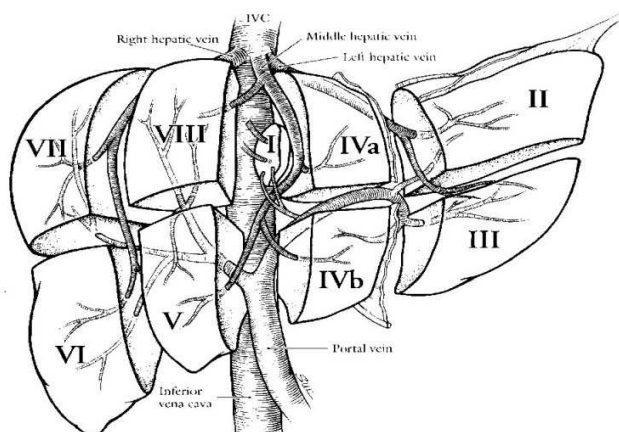
Fuente: HAI Chemotherapy for Colorectal Cáncer Metástasis to the Liver

Pero siempre manteniendo el propósito de realizar la mayor embolización posible que se pueda realizar en cada acto y que las condiciones del paciente lo permitan. Conocer la anatomía e irrigación del hígado es sustancial para poder alcanzar resultados exitosos.

En la gráfica se puede apreciar la distribución anatómica de los diferentes lóbulos hepáticos y su respectiva irrigación.

## Figura 3. Distribución anatómica de los lóbulos

40 S.A. Curley



Fuente: CURLEY S. Liver Cáncer.

**4.5.8 Complicaciones Inherentes al Catéter Implantable Permanente versus Catéter no Permanente.** Presenta complicaciones postoperatorias tempranas debido a lesiones de la arteria hepática produciendo trombosis arterial, perfusión incompleta del hígado debido desconocimiento de una arteria hepática accesoria, perfusión equivocada del estomago o duodeno, o hematoma en el bolsillo de que soporta la bomba. En manos expertas estas complicaciones están por debajo del 5% de los pacientes (4, 5, 11, 27)

**4.5.9 Evaluación Pretratamiento para la Quimioembolización Arterial.** Es sustancial una historia clínica completa, con un buen examen físico. Se determina en el paciente valores de cuadro hemático, plaquetas, tiempos de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, pruebas de función hepática: fosfatasa alcalina, GOT, GPT, gamaglutamiltranspeptidasa, albúmina, pruebas de hepatitis B y C, alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario, Rx de tórax PA y lateral (TAC de tórax si los Rx son sospechosos), TAC de abdomen simple y contrastado, biopsia-aspiración con aguja fina (BACAF) del tumor hepático guiada por TAC o ecografía, gammagrafía ósea en caso de síntomas.

Todos los pacientes se clasifican desde el punto de vista funcional hepático antes de ser llevados al procedimiento mediante la clasificación de Child- Pugh, siendo seleccionados los pertenecientes al grupo A, Okuda I o II, BCLC A o B, CLIP  $< 0 = 3$ . Ver tabla de clasificación mas adelante.

## **4.6 CANCER COLORECTAL METASTASICO A HIGADO CON PRIMARIO CONTROLADO**

El hígado es el sitio más común de metástasis del cáncer colorectal y casi la mitad de los pacientes con cáncer colorectal finalmente desarrollan compromiso hepático durante el curso de su enfermedad.

La cirugía es el único tratamiento que ofrece la posibilidad de curación para pacientes con enfermedades metastásicas hepáticas [28]. La tasa de supervivencia a cinco años después de las resecciones de todas las metástasis hepáticas detectables puede ser superior al 40%, desafortunadamente solo el 25% de los pacientes con metástasis hepática colorectal son candidatos para resección hepática, mientras los otros restantes no son candidatos a resección quirúrgica. 2

Terapias regionales tales como ablación por radiofrecuencia y crioterapia pueden ser ofrecidas a pacientes con metástasis aisladas irresecables pero sin enfermedad extrahepática [29]. La quimioterapia por catéter en la arteria hepática y quimioembolización y embolización de la vena porta son frecuentemente utilizadas para pacientes con metástasis hepáticas extensas pero sin enfermedad extrahepática los cuales no son candidatos a ablación regional. Para pacientes con cáncer colorectal más allá del hígado la quimioterapia sistémica es una

elección más apropiada. La inmunoterapia es también una buena opción cuando otras terapias son utilizadas en combinación para aumentar la eficacia. La terapia de radiación interna selectiva es un nuevo método de irradiación que puede ser utilizado en pacientes cuando otros tratamientos han fracasado [3].

El esquema de quimioterapia intrarterial utilizado en cáncer colorectal metastático a hígado con primario controlado en nuestro estudio es: Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> d1, Mitomicina 6 mg/m<sup>2</sup> d1, Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> d1 (o carboplatino 300 mg/m<sup>2</sup> en casos de depuración de creatinina menor a 60 ml/min)<sup>4</sup>.

La tasa de respuesta total (sumando respuesta completa + respuesta parcial) con este esquema es del 57.69%. Mediana de supervivencia 11.5 meses. Tasas de supervivencia a 0.5, 1, 2, 3, y 5-años de 92.31%, 76.92%, 38.46%, 23.07%, y 3.85%, respectivamente. Sin presentar efectos colaterales adversos severos. La quimioembolización arterial es un método útil para el tratamiento de los pacientes con metástasis hepática proveniente del cáncer colorectal manteniendo así una excelente expectativa y calidad de vida.

## 5. MATERIALES Y METODOS

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO

Observacional descriptivo: serie de casos

### 5.2 METODOLOGIA

**5.2.1 Criterios de inclusión para la realización del procedimiento.** El estudio incluyó pacientes en forma consecutiva, que reunieron los criterios de inclusión, estaban de acuerdo en participar, que fueran remitidos a la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander (HUS). Fueron reclutados durante un período de 3 años.

- Pacientes con diagnóstico histopatológico o citológico de carcinoma hepatocelular previamente no tratados y que no fueran candidatos a tratamiento curativo (por la condición de comorbilidad del paciente o la no disposición de recursos en el medio ni la posibilidad de realizarse el tratamiento en otro sitio).
- Pacientes con diagnóstico histopatológico o citológico de cáncer metastásico al hígado con primario controlado, que no fueran candidatos a tratamiento quirúrgico.
- Pacientes mayores de 12 años y menores de 75 años
- Estado funcional OMS mejor que 2
- Clasificación de Child-Pough clase A o B, Okuda I o II, BCLC A o B, CLIP  $< 0 = 3$
- **Criterios de exclusión para la realización del procedimiento**
- Sangrado gastrointestinal activo
- Encefalopatía
- Ascitis refractaria
- Presencia de invasión vascular (incluyendo obstrucción portal segmentaria)

- Metástasis por fuera del hígado
- Cortocircuito (shunt) porto-sistémico
- Flujo sanguíneo hepato-fugal
- Cualquier contraindicación para realizar un procedimiento invasivo arterial tales como: alteración en las pruebas de coagulación (recuento de plaquetas por debajo de 50000/mm<sup>3</sup> o TP prolongado > 4 segundos)
- Presencia de falla renal con creatinina mayor o igual a 1,3 o depuración de creatinina en orina de 24 horas <60 ml/minuto
- Ateromatosis severa
- Cualquier contraindicación a la Doxorubicina (bilirrubina >85.5 micromoles/litro, leucocitos <3000/mm<sup>3</sup>, fracción de eyección cardiaca <50%)
- Hepatocarcinoma en estado terminal

### 5.3 EVALUACION DE RESPUESTA Y DEFINICION DE VARIABLES

La respuesta fue evaluada mediante tomografía helicoidal computadorizada (TAC) contrastada (alta resolución) a los tres y seis meses antes del segundo y tercer procedimiento. El tipo de respuesta fue evaluado en la siguiente forma:

**Respuesta completa (RC):** no hubo evidencia de enfermedad neoplásica

**Respuesta parcial (RP):** reducción de la masa tumoral total >50% (fruto de la suma del producto de los máximos diámetros transversos)

**Enfermedad Estable:** reducción <50% ó un aumento <25%.

**Enfermedad progresiva:** Hace referencia a un crecimiento de las masas tumorales superior al 25% que resulta de la suma del producto de los diámetros mayores, o ante deterioro clínico o paraclínico sostenido mínimo durante cuatro semanas

**Respuesta Objetiva:** es la suma de la respuesta parcial mas la respuesta completa, la cual 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 (que fueron las mismas solicitadas al inicio).

El volumen tumoral, incluyendo la presencia de invasión vascular o compromiso metastásico extrahepático, se evaluaron por ecografía y TAC cada seis meses. Se realizaría gammagrafía ósea cuando existiera sospecha clínica de compromiso a huesos.

**Edad:** Se anotó la edad definida en años cumplidos

**Sexo:** Se anotó el género masculino o femenino

**Antígeno de superficie para hepatitis B:** Se codificó el resultado positivo o negativo.

**Creatinina:** Antes de cada procedimiento se tomaron los valores de creatinina séricos en mg/dl.

**Bilirrubinas totales:** Antes de cada procedimiento se tomaron los valores de bilirrubina séricos totales en mg/dl

**Albúmina sérica:** Antes de cada procedimiento se tomaron los valores de albúmina en gm/lt que debieron estar por encima de 3gm/dl.

**Alanino-aminotransferasa sérica (GPT):** Se anotaron en UI/lt y debieron estar por debajo de 150 UI/lt

**Tiempo de protombina/INR y tiempo parcial de tromboplastina:** debió ser menor o igual a 1.5 veces el límite de referencia superior

**Alfafetoproteína:** se reportó en ng/ml y se evaluaron tres categorías: <20/ 20-500/ >500

### **5.3.1 Estado funcional OMS.**

- Grado 0: Paciente totalmente activo capaz de desempeñarse en sus actividades laborales sin restricción;
- Grado 1: existe restricción de sus actividades físicas extenuantes pero permanece ambulatorio capaz de realizar trabajo ligero o de naturaleza sedentaria (trabajo ligero en casa o en la oficina de trabajo);

- Grado 2: permanece ambulatorio y capaz de realizar su autocuidado pero incapaz de trabajar y deambula mas del 50% del tiempo;
- Grado 3: solo es capaz de realizar autocuidado, confinado a la cama o a una silla mas del 50% de su tiempo;
- Grado 4: completamente incapacitado. Incapaz de autocuidarse. Totalmente confinado a la cama o a una silla;
- Grado 5: muerte. (Am. J. Clin. Oncol. (CCT) 1982; 5:649-655)

**Sintomatología presente:** Se catalogaron los estados asintomático o sintomático desde el punto de vista hepático excluyendo dolor.

**Medición de la intensidad del dolor:** Fue evaluado en cada consulta, siempre haciendo énfasis en el máximo dolor experimentado diariamente desde la fecha de inicio del tratamiento. 0: sin dolor; 1: dolor leve; 2: molestia; 3: angustiante; 4: horrible; 5: insoportable (tabla del dolor) Melzack R. The McGill questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1975 Sept; 1(3): 277-99

**Uso de analgésicos:** Se reportó la utilización, la disminución de la utilización, o ausencia de necesidad de medicación analgésica desde el inicio de la quimioembolización arterial.

**Uso de quimioterapia sistémica concomitante:** Se tabuló el uso o no de drogas de quimioterapia por vía venosa sistémica durante la quimioembolización.

**Diámetros de las masas tumorales más grandes:** Se tomaron como referencias las lesiones de mayor dimensión para ser objeto de medición, siempre teniendo en cuenta la suma de los productos de los diámetros mayores. Se tuvieron en cuenta para efectos del análisis las masas mayores o menores a 5 cm

**Número de tumores:** Se tuvieron en cuenta las categorías de tumor solitario versus multinodular.

**Obstrucción de la vena porta:** Por imaginología se evaluó la presencia de proceso obstructivo de la vena porta principal, o sus ramas derecha y/o izquierda

**Estado de Child Pugh:** Se define como en la gráfica siguiente.

### Cuadro 3. Estado de Child Pugh

Variable	Child-Pugh		
	1	2	3
Ascitis	Ninguno	Leve/moderada	severo
Encefalopatía	Ninguno	Leve/moderada	severo
Albumina (g/dl)	>3.5	3-3.5	<3
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
TP	<4	4-6	>6

Clase A: 5-6      clase B: 7-11      clase 12-15  
Fuente: Gut 2002; 50:881.

### Cuadro 4. Estado BCLC

BCLC						
Estadio	Clase Funcional	Morfología	Estado Okuda	Hipertensión Portal	BT	Child-Pugh
A1	0	Uninodular	I	No	Normal	
A2	0	Uninodular	I	Si	Normal	
A3	0	Uninodular	I	Si	Aumentada	
A4	0	<3 lesiones <3cm	I/II	-	-	A/B
B	0	>5cm multinodular	I/II	-	-	A/B
C	½	invasión vascular y/o metastasis	I/II	-	-	A/B
D	¾	Cualquiera	III	-	-	C

Fuente: Gut 2002; 50:881.

### Cuadro 5. Estado Okuda

Parámetro	Puntos	
	0	1
Tamaño del tumor	<50% del hígado	> 50% del hígado
Ascitis	No	Si
Albúmina (g/dl)	>3	<3
Bilirrubina (mg/dl)	<3	>3

Estado I, 0 puntos      Estado II, ½ puntos      Estado III, ¾ puntos  
Fuente: Gut 2002; 50:881.

**Cuadro 6. Sistema de puntaje de CLIP**

VARIABLE	PUNTAJE
ESTADO CHILD PUGH	
A	0
B	1
C	2
MORFOLOGIA TUMORAL	
uninodular y extensión < o = 50%	0
multinodular y extensión < o = 50%	1
msiva o extensión > 50%	2
ALFAFETOPROTEINA	
< 400	0
> 400	1
TROMBOSIS VENOSA PORTAL	
NO	0
SI	1

Fuente: Gut 2002; 50:881.

Mediana de sobrevida 36, 22, 9, 7 para pacientes en categorías CLIP 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Tomado de Prospective validation of the CLIP score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocelular carcinoma. Hepatology 2000; 31:840.

**5.3.2 Definición de complicaciones.** Básicamente se tuvieron en cuenta: presencia de fiebre > o igual a 38 grados, 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, cardiomiopatía dilatada. Los efectos colaterales y complicaciones son reportados según la normatividad pre-establecida <http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html> (accedimos en octubre 1/05)

**Sobrevida total:** Se calculó desde la fecha de la primera quimioembolización arterial hasta el fallecimiento del paciente o fecha de corte (1 de agosto de 2007)

**Tiempo para progresión:** Se calculó desde la fecha de la primera quimioembolización hasta obtener un crecimiento de las masas tumorales superior al 25% que resulta de la suma del producto de los perímetros mayores, o ante el deterioro clínico o paraclínico sostenido mínimo durante 4 semanas.

## 5.4 PROCEDIMIENTO

Los pacientes quienes reunieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado entraron al estudio, el cual fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander (UIS)/HUS, según los estándares de la declaración de Helsinki.

Los pacientes reclutados para este estudio fueron aquellos sometidos a quimioembolización arterial con Doxorrubicina, Cisplatino, Mitomicina o Carboplatino y perlas de Coil (para realizar la obstrucción y consiguiente isquemia).

Los pacientes recolectados para el estudio corresponden a los sometidos a tratamiento para quimioembolización arterial, según el protocolo seguido para el tratamiento de estos pacientes en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander, el cual en breve se realizó así:

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 permitido para aplicar cada tratamiento se planeó para no ser mayor a un mes. Se discontinuó el tratamiento ante la progresión de la enfermedad manifestada por presencia de invasión vascular o desarrollo de metástasis extrahepáticas.

La embolización con perlas de Coil se realizó en forma supraselectiva en la arteria(s) que nutrían la metástasis. Una vez instiladas las perlas de Coil, se embolizaron selectivamente las arterias nutricias de las metástasis de mayor volumen hasta alcanzar signos radiológicos en la arteriografía de isquemia de zonas parciales del tumor, siempre intentando alcanzar el máximo grado de isquemia posible en cada procedimiento.

La dosis de Doxorrubicina se ajustó según las concentraciones de bilirrubina (menor de 25,6 micromoles/litro: 75 mg/m<sup>2</sup>sc

25,6-51,3 micromoles/litro: 50 mg/m<sup>2</sup>sc

51,3-85,5 micromoles/litro: 25 mg/m<sup>2</sup>sc

Debido a los crecientes reportes de literatura acerca de la utilidad controvertida del lipiodol en el proceso de QEA, decidimos no utilizarlo en nuestra practica [10]

Para la aplicación del Cisplatino (75-100 mg/m<sup>2</sup>) el paciente se dejaba sin vía oral desde la noche anterior con líquidos intravenosos para hidratación (3000

cc/m<sup>2</sup>sc) y utilizamos acetilcisteína oral en casos de pacientes con tendencia a disminución de su función renal (27).

Se hacía premedicación con amoxicilina clavulánica (1.2 gm), manitol (20gm), y ondansetrón antes de realizar el procedimiento.

Bajo anestesia local por técnica usual de Seldinger de punción de la arteria femoral derecha o izquierda se avanzaron catéteres diagnósticos, se localizaba el tronco celiaco bajo visualización fluoroscópica y se practicaba una arteriografía selectiva de la arteria hepática para verificar la morfología y distribución de la irrigación arterial del hígado y de las metástasis, previamente evidenciadas por ecografía y TAC y para excluir la oclusión de la vena porta principal. La arteria hepática derecha o izquierda que nutre al tumor se cateterizaba suprselectivamente.

Se administraba la mezcla de antineoplásicos lentamente bajo monitoreo fluoroscópico. El propósito era suministrar Cisplatino, Doxorubicina o cualquiera de las drogas utilizadas, a las áreas tumorales sin que se presentara flujo retrógrado, por medio de inyecciones intraarteriales suprselectivas. Si el tumor involucraba ambos lóbulos hepáticos o si la cateterización suprselectiva no era posible, la mezcla se inyectaba en la arteria nutricia mas apropiada y lo mas distal posible al origen de la arteria duodenal para evitar la necrosis gastroduodenal.

No se utilizaron agentes anti-inflamatorios 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.

Se embolizaba selectivamente la arteria nutricia de la metástasis preferiblemente con perlas de Coil de 1 mm de diámetro para lograr la exclusión más amplia posible del riego arterial a las metástasis. Se hacía un control exhaustivo para no comprometer las áreas sanas del tejido hepático. Se premedicaban los pacientes con opiáceos para el manejo del dolor.

En nuestra técnica, tan pronto se terminaba el procedimiento se retiraban los catéteres femorales. Después del procedimiento se continuaba con amoxicilina-acido clavulánico, ranitidina durante 3 días, mas hidratación a razón de 3000 cc/m<sup>2</sup>sc mas potasio y sulfato de magnesio con diuresis forzada con manitol, tratamiento antiemético con ondansetrón y dexametasona y seguimiento de sus pruebas de función hepática. Se continuaba con manejo ambulatorio a discreción del médico tratante.

## **5.5 PROCESAMIENTO Y ANALISIS**

Se revisaron las historias clínicas que incluían en forma consecutiva los pacientes sometidos a quimioembolización arterial con diagnóstico establecido de tumores primarios hepáticos o pacientes con metástasis a hígado con primario controlado tratados en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander atendidos a partir de marzo de 2000. Para cada paciente se captaron los datos basales clínicos, de laboratorio, radiológicos, para evaluar las características y dimensiones tumorales al inicio del tratamiento.

Posteriormente, se verificó el tipo de quimioterapia utilizada, el estado funcional del paciente, presencia de dolor, efectos colaterales en relación al procedimiento, tipos de respuesta alcanzada en cada intervención, con sus respectivos resultados en respuesta, control del dolor, estado funcional, y efectos colaterales. La supervivencia fue calculada desde la fecha del primer procedimiento hasta el fallecimiento del paciente o fecha de corte (1 de agosto de 2007). Al final se procesa la información en un análisis detallado individual del reporte de casos.

## **5.6 ASPECTOS ETICOS Y LEGALES**

Este estudio fue realizado según los estándares universalmente aceptados y basados en las guías de las buenas prácticas clínicas como se definió en el ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice, 1 Mayo 1996), los cuales están de acuerdo con la declaración de Helsinki y sigue la normatividad de las regulaciones de nuestro medio.

Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución número: 008430 de 1993. República de Colombia. Ministerio de Salud. Dirección de desarrollo científico y tecnológico. Santafé de Bogotá. D.C. 1993)

Este estudio como tal (observacional descriptivo: serie de casos) se clasifica como investigación sin riesgo.

## 6. RESULTADOS

Se incluyeron en forma consecutiva los pacientes sometidos a quimioembolización arterial con diagnóstico establecido de tumores primarios hepáticos o pacientes con metástasis a hígado con primario controlado tratados en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander atendidos a partir de marzo de 2000.

Se realizaron 12 procedimientos de QEIAHS en 6 pacientes con excelente reserva hepática, (ver tabla No 1 sobre características basales clínicas y de laboratorio), con la mayoría de las edades por encima de la quinta década, cuyos diagnósticos histopatológicos correspondieron a dos pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma únicamente confinado al hígado (ambos con excelente reserva hepática Okuda/CLIP I/2 y Okuda/CLIP I/0 para el primero y segundo caso, respectivamente), una paciente con tumor carcinoide metastásico a hígado con primario controlado, dos mujeres con diagnóstico de colangiocarcinoma confinado al hígado y un paciente masculino con diagnóstico de adenocarcinoma de sigmoides metastásico al hígado con primario controlado. Los dos pacientes con hepatocarcinoma no habían recibido quimioterapia sistémica.

El paciente con adenocarcinoma de sigmoides metastásico a hígado era politratado, con refractariedad al tratamiento y progresión confinada al hígado. La paciente No 6 había recibido 9 ciclos de quimioterapia con base en 5 FU-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 (No 3) se caracterizaba por presentar diarrea crónica en ocasiones severas que incluso le producían shock.

Las características basales de laboratorio mostraron niveles de alfafetoproteína grado 2 en la paciente No 1 con diagnóstico de hepatocarcinoma, los valores de transaminasas fueron menores o iguales que el grado 2, las depuraciones de creatinina fueron mayores de 60 ml/min para todos los pacientes excepto para la paciente No 6 que mostro un nivel limítrofe de 58 ml/min. Los estados de Child-Pugh, Okuda, fueron A y I respectivamente. Igualmente todos los estados funcionales fueron mejores o iguales a 1. Se destacan como comorbilidades, la enfermedad diverticular y diabetes mellitus en la paciente No 1 con diagnóstico de colangiocarcinoma y la presencia de antecedente de resección de meningioma, hipertensión arterial y tabaquismo pesado en la paciente No 5 con diagnóstico de Colangiocarcinoma.

La respuesta se evaluó cuatro semanas después de la aplicación de la QEIAHS (ver tabla No 2 sobre tipo de respuesta con cada ciclo de quimioembolización). A la paciente No 1, con diagnóstico de hepatocarcinoma, se le han realizado hasta el momento de la elaboración de este manuscrito un total de tres QEIAHS con base en Doxorubicina y Cisplatino, alcanzando después de los ciclos I y II respuestas del 50% y después del ciclo III respuestas del 82%.

La máxima toxicidad presentada en esta paciente (ver tabla No. 3 sobre toxicidad y estado funcional durante el tratamiento), fue transitoria, aislada y de fácil manejo, destacándose: aumento de las transaminasas grado 4, diarrea y mucositis grado 3, vomito grado 2, elevación de la fosfatasa alcalina grado 3, disminución de la depuración de creatinina a grado 2. Únicamente se presentó en los 11 procedimientos realizados, un Síndrome Post-quimioembolización arterial precisamente en esta paciente, fue clasificado como grado 2, se presentó después del ciclo I y respondió al manejo médico, con hidratación, analgesia con opioides y antibioticoterapia. Hubo en esta paciente 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, requirió manejo con colostomía presentando evolución satisfactoria. A la fecha de corte cumple 23 meses de sobrevida.

El paciente No 2, con diagnóstico de hepatocarcinoma, recibió manejo con Doxorubicina y Cisplatino, alcanzó respuesta completa después del ciclo I, posteriormente después del ciclo III alcanza una respuesta parcial del 93% (es importante recordar que las respuestas fueron medidas después de cada aplicación de QEIAHS, luego del procedimiento inicial o posterior a cada progresión). El grado máximo de toxicidad Presentado durante todo el procedimiento fue grado 1. Fallece por muerte de causa no oncológica 9 meses después.

La paciente No 3 con diagnóstico de tumor carcinoide recibió manejo con base a Doxorubicina, 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, respuesta parcial del 70% después del ciclo III. Hubo progresión de la enfermedad después del ciclo IV. Cuando asistió al último completaba una sobrevida de 16 meses.

El paciente No 4, con diagnóstico de Adenocarcinoma del Sigmoides confinado al hígado con primario controlado recibió un solo ciclo de QEIAHS con Doxorubicina, Mitomicina y Cisplatino. Presentó mínima toxicidad grado 2 con elevación de las transaminasas. No se obtuvo respuesta al tratamiento. Falleciendo en progresión tumoral 3 meses después.

La paciente No. 5, con diagnóstico de colangiocarcinoma, progreso al tratamiento inicial con quimioterapia sistémica con base a fluorouracilo/gemcitabina. Se le realizó QEIAHS 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 6 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.

La paciente No. 6 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 supraseductiva para realizar la QEIAHS.

Es importante destacar que no hubo toxicidad hematológica; la gran mayoría de efectos tóxicos fueron de índole no hematológico, básicamente de origen hepático. Ver anexos.

En todos los pacientes posteriores a la realización de la QEIAHS, hubo desaparición del dolor y mantuvieron estados funcionales grado 1 que les permitió permanecer activos y con buenos niveles de autocuidado.

### **Sobrevida general**

**Cuadro 7. Tabla de sobrevida general (Método Kaplan-Meier)**

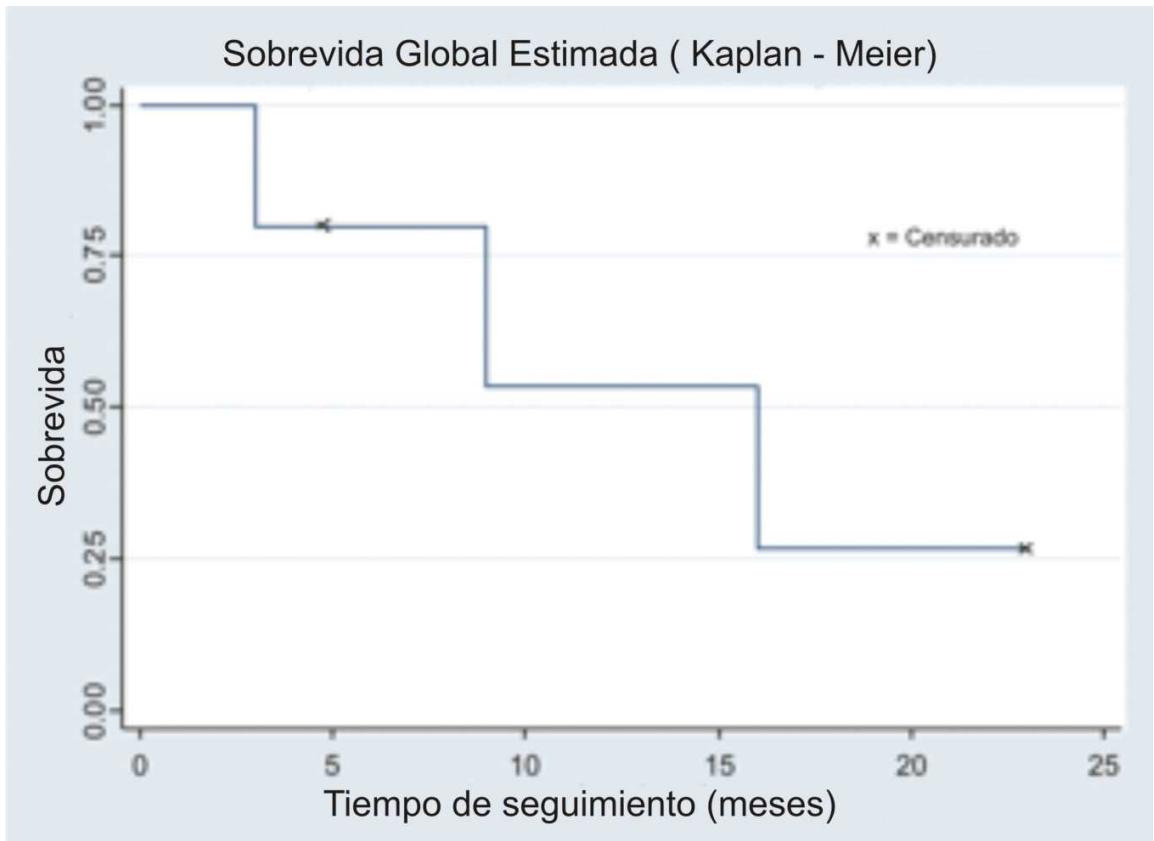
<b>Tiempo</b>	<b>Pacientes en Riesgo</b>	<b>Fallaron</b>	<b>Censurados</b>	<b>Función de Supervivencia</b>	<b>Error Estándar</b>	<b>IC 95%</b>
3	5	1	0	0.8000	0.1789	0.20 - 0.97
5	4	0	1	0.8000	0.1789	0.20 - 0.97
9	3	1	0	0.5333	0.2483	0.07 - 0.86
16	2	1	0	0.2667	0.2257	0.01 - 0.69
23	1	0	1	0.2667	0.2257	0.01 - 0.69

Fuente: Autor

El tiempo de seguimiento promedio fue de 11.2 meses, presentándose un tiempo mínimo de seguimiento de 3 meses y un máximo de 23 meses. También encontramos que el 50% de los pacientes había sobrevivido hasta el mes 16 (mediana de supervivencia = 16 meses). El tiempo aportado por todos los pacientes de la cohorte fue de 56 meses.

En el Cuadro 1 se observa que la supervivencia llego a ser al final del seguimiento de 27% (IC 95%: 1 – 69).

**Figura 4. Grafica de Sobrevida General de Kaplan – Meier.**



Fuente: Autor

Vemos en la Figura 4 la sobrevida de los pacientes evaluados. Presentando una mediana de sobrevida de 16 meses y una sobrevida total del 27%.

## 7. DISCUSION

Se incluyeron en forma consecutiva los pacientes sometidos a quimioembolización arterial con diagnóstico establecido de tumores primarios hepáticos o pacientes con metástasis a hígado con primario controlado tratados en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander atendidos a partir de marzo de 2000. Se realizaron 12 procedimientos de quimioembolización intraarterial hepática supraselectiva QEIAHS mediante la cateterización femoral percutánea transitoria en 6 pacientes, ver tabla 1.

En este estudio se plantea la QEIAHS 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 supremamente avanzado y con grandes masas tumorales (entre 5-12 cm) de los diferentes casos de cáncer primario o metastásicos con primario controlado confinados al hígado en todos los pacientes que fueron 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, en los más promisorios hasta del 80%, interesantemente con la presencia de efectos colaterales mínimos, los cuales fueron de fácil manejo médico.

Nuestros datos son similares, a los reportados en un reciente meta-análisis Europeo con base en nueve ensayos clínicos controlados recientemente reportado en el 2006 [11], en la misma publicación Europea también destacan 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 [11, 14, 17], un excelente mantenimiento del estado funcional durante el periodo de sobrevida de los diferentes pacientes reportados en esta serie de casos:

En nuestro estudio, las sobrevidas alcanzadas en los pacientes que obtuvieron niveles de respuesta por encima del 50% se encuentran en el mejor de los casos en 23 meses correspondiendo una paciente con hepatocarcinoma, y de 16 meses

en una paciente con tumor carcinoide. Igualmente, aunque no se realizó un test específico de calidad de vida, los estados funcionales de estos casos muy seleccionados se mantuvieron mejores o igual a 1, permitiendo el desempeño de las actividades cotidianas de los pacientes y logrando procurarse un buen autocuidado.

Es importante destacar unido a los excelentes resultados terapéuticos 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 (instauración de catéteres periféricos femorales percutáneos transitorios supraselectivos con el fin de realizar la aplicación de la quimioterapia y su posterior embolización directamente en la(s) arteria(s) nutricia(s) del tumor), lo cual concuerda con otros reportes de la literatura [11,30-33,34]. Resaltamos la ausencia de toxicidad hematológica; la mayoría de los efectos tóxicos fueron de origen hepático.

La técnica utilizada en este estudio, también nos permite evitar efectos adversos inherentes a la instauración de bombas implantables definitivas, como están entre ellos el desplazamiento del catéter, la sobreinfección, y la infusión de quimioterapia a estructuras adyacentes no afectadas por el tumor como tracto intestinal, gastroduodenal o vesícula biliar. A diferencia del catéter fijo QEIAHS, no exige des-vascularización 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 se controla en forma fácil con medidas de compresión local [4, 5, 11, 27]. En nuestro estudio no se observó este tipo de complicación, pese al retiro inmediatamente posterior a la realización del procedimiento.

En nuestro estudio, realizamos quimiembolizaciones parciales o segmentarias antes que la de un lóbulo completo con el propósito de evitar la formación de abscesos hepáticos pos-quimioembolización (o síndromes postquimioembolización).

Dado que los ciclos repetidos de quimioembolización pueden causar atrofia hepática progresiva y daño vascular, las repeticiones deben hacerse según la respuesta tumoral y la tolerancia del paciente que debe ser tenida en cuenta en cada nuevo ciclo [11], principio que seguimos como pauta fundamental para el tratamiento de los pacientes de esta serie de casos. Igualmente la repetición de los ciclos, pese a que por protocolo se estableció un secuencia (tiempo cero de iniciación, luego repetir a los dos meses, luego cada 6 meses, y así sucesivamente), en la práctica se aplicaron a necesidad.

Cabe preguntarnos en este momento de la discusión, la frecuencia de repetición de cada ciclo; aunque todavía las diferentes investigaciones [11, 36, 37, 38-43] no

afirman categóricamente la mejor forma de suministro, ni el tipo de medicamento a infundir, nos planteamos, si la repetición mas frecuente y aplicar el próximo ciclo antes de el nuevo crecimiento de la masa tumoral, tenga implicaciones en la calidad de vida, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida total y toxicidad para el paciente.

Nosotros utilizamos fármacos de alta efectividad terapéutica, entre ellos Doxorubicina, Cisplatino, Mitomicina, por su reconocido efecto de alta tasa de extracción por el hígado [3, 4, 11, 19, 20], ante la ausencia de disposición del fármaco de elección como sería la Fluoxiuridina, la cual, a su vez tiene el inconveniente de requerir infusión prolongada durante mínimo 14 días, con bomba de infusión implantable y catéter definitivo. Creemos que este estudio abre el campo para seguir investigando respecto al manejo de estas patologías con catéteres transitorios, que ofrecen escasas complicaciones y gran supraselectividad. Igualmente, se deberán continuar mas estudios en procura del conocimiento y mayor utilidad de los fármacos modernos como son el Oxaliplatino e Irinotecan [21,22].

En este orden de ideas, sí vemos, como una gran limitante a nuestro procedimiento, la utilización de gran cantidad de medio de contraste para facilitar el proceso de supraselección, pero creemos que con la elección de pacientes con buena depuración de creatinina y las medidas de hidratación correspondientes se podrá llevar a cabo este procedimiento con mínimas implicaciones renales. Con relación a las implicaciones toxicas que pueda tener el Cisplatino a nivel renal, tal y como lo planteo nuestro estudio, puede ser evadida esta dificultad, utilizando fármacos emparentados sin toxicidad renal como es el Carboplatino.

Si el papel de la utilización de la QEIAHS en hepatocarcinoma se encuentra altamente definido [1,3,4,11], los resultados de ensayos de fase II y fase III utilizando quimioterapia intraarterial no son concluyentes hasta el momento para adoptarla como un manejo convencional en cáncer colorectal confinado al hígado[1,3,4,11,29,44] .

El tratamiento estándar del cáncer colorectal metastásico a hígado de primera vez se hace actualmente por via intravenosa utilizando la combinación de irinotecan u oxaliplatino con 5-fluorouracilo y leucovorin y bevacizumab. La tasa de respuesta con estos nuevos enfoques es del orden del 45 al 50 por ciento y la duración de la mediana de sobrevida hasta de 20 meses (significativamente mejor que el promedio de sobrevida de 12 a 15 meses con solo 5-FU y leucovorin[29,44]. Hasta el momento se desconoce si la quimioembolizacion arterial iguala o supera

los resultados. Proponemos la quimioembolización arterial percutánea para casos supremamente seleccionados (generalmente aquellos no quirúrgicos, para quienes se ha agotado todas las posibilidades de manejo convencional [22,44]. En este medio con cánceres primarios de hígado o metastásicos confinados a hígado, supremamente avanzados, que se alejan de cualquier opción de tratamiento paliativo local, quirúrgico o trasplante hepático, con dificultad para el acceso a bombas de implantación definitiva, y con dificultad para la consecución de la fluoxouridina, surge la QEIAHS con catéter femoral percutáneo transitorio como una alternativa de manejo paliativo para este tipo de pacientes. Pero indudablemente, implementar la QEIAHS en fases tempranas de la enfermedad y en pacientes con mínima comorbilidad (ojala sin arterioesclerosis) posiblemente ofrezca mejores resultados y fácil ejecución del procedimiento.

La QEIAHS es un método efectivo, sencillo, con toxicidad mínima, y ajustable a nuestras condiciones socioeconómicas que amerita la realización de más estudios para ganar más experiencia en nuestro medio. Esta experiencia, nos permite trabajar en equipo multidisciplinario en el cual se incluye además de los especialistas en el área de Oncología, el aporte de los Hemodinamistas quienes paradójicamente después de ser los expertos en la permeabilización de vasos coronarios, realizan con este procedimiento una “función netamente opuesta”, al practicar oclusión de los vasos nutricios tumorales.

Por otro lado, no nos podemos apartar de las condiciones que nos impone nuestro actual sistema de salud; el procedimiento en mención se puede realizar con fármacos y dispositivos aprobados por el plan obligatorio de salud POS de Colombia que cubre las drogas a utilizar (Doxorrubicina, Cisplatino, Carboplatino) y la arteriografía periférica. Todo esto hace que el tratamiento con QEIAHS, esté al alcance de nuestra población de pacientes.

## 8. CONCLUSIONES

Surge la Quimioembolización Intrarterial Hepática Supraselectiva (QEIAHS) mediante cateterización percutánea femoral transitoria selectiva de la arteria(s) nutricia(s) por angiografía del tronco celiaco, como una alternativa terapéutica paliativa para el tratamiento de pacientes con tumores primarios hepáticos y /o metastásicos confinados al hígado

La QEIAHS se plantea como una medida paliativa efectiva en pacientes no candidatos a resección quirúrgica hepática, trasplante hepático o resistentes a quimioterapias sistémicas

La QEIAHS presenta efectos colaterales mínimos y buenas respuestas de paliación manteniendo un excelente estado funcional en pacientes no candidatos a resección quirúrgica hepática, trasplante hepático o resistente a quimioterapias sistémicas, que mantienen una buena reserva hepática

Hace falta incluir mayor número de pacientes para tratamiento con QEIAHS para ganar mas experiencia en el tratamiento de pacientes no candidatos a resección quirúrgica hepática, trasplante hepático o resistentes a quimioterapias sistémicas

La QEIAHS es un procedimiento de fácil realización aplicable en la mayoría de los sitios en Colombia que cuentan con Unidades de Oncología y dispongan de Cardiólogos Hemodinamistas con equipos de hemodinamia. Este procedimiento a su vez, es facilitado por el Plan Obligatorio de Salud de Colombia el cual contempla la utilización de los diferentes fármacos y la realización de una arteriografía periférica, condiciones necesarias para ejecutar dicho procedimiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. LIAN XI, WEI HZ, Hon CJ. Current Treatment for Liver Metastases from Colorectal Cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 193-200
2. ZHAO Y, WANG SM, ZHANG J. Continuous hepatic artery infusion chemotherapy and chemoembolization for treatment of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ai Zheng*. 2002; 21(4):421-3.
3. MARKMAN M. Regional Chemotherapy. *Clinical Research and Practice*. Humana Press, Totowa, New Jersey 1999, pp 1-365
4. CURLEY S. Liver Cancer. Springer, Houton, 1998, pp1-253
5. LLOVET J, et al, Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-39
6. CHUNG-MAU LO, Henry Ngan. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35(5): 1164-1171.
7. MYERS R. Metaanalysis of transarterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2003; 227: 611-613
8. THOMAS M, Zhu A. Hepatocellular carcinoma: The need for progress. *Journal of clinical oncology* 2005; 22: 2892-99
9. CAMMA C, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47-54
10. 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.
11. MARELLY L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: wich technique is more effective? A systematic review of cohort and randomised studies. *Cardiovascular and interventional radiology* 2006;
12. STUART, K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 2003; 8:425.

13. 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
14. 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; 50:881.
15. SOTSKY, TK, Ravikumar, TS. Cryotherapy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Semin Oncol 2002; 29:183
16. PAWLIK, TM, Abdalla, EK, Vauthey, JN. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: need for a new patient selection strategy. Ann Surg 2004; 240:923
17. GISH RB, Porta C, Lazar L, Ruff P, 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; 30:69-3075
18. MARSH, JW, Dvorchik, I, Subotin, M, 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.
19. LO, CM, Ngan, H, Tso, WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002; 35:1164.
20. TANGKIJVANICH, P, Anulkarnkusol, N, Suwangool, P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. J Clin Gastroenterol 2000; 31:302.
21. Ucreux, M, YCHOU, M, Laplanche, A, 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; 23:4881
22. FIORENTINI, G, Rossi, S, Dentico, P, et al. Irinotecan hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a phase II clinical study. Tumori 2003; 89:382.
23. KEMENY, NE, Niedzwiecki, D, Hollis, DR, 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.

24. DODD GD, 3rd, Napier, D, Schoolfield, JD, Hubbard, L. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: postablation syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:51
25. DE BAERE, T, Risse, O, Kuoch, V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:695.
26. STUART, K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 2003; 8:425.
27. BRUIX, J, LLOVET, JM, Castells, A, 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.
28. STUART, K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 2003; 8:425.
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.
30. MATSUO N, Uchida H, SAKAGUCHI H, NISHIMINE K, NISHIMURA Y, HIROHASHI S, OHISHI H (1997) Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: Study based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings. *Semin Oncol* 24[Suppl 6]:S6
31. TAKAYASU K, Shima Y, MURAMATSU Y, Moriyama N, YAMADA T, Makuuchi M, HASEGAWA H, Hirohashi S (1987) Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 163:345–351
32. ERNST O, Sergent G, MIZRAHI D, Delemazure O, Paris JC, L'Hermine C (1999) Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: Comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR Am J Roentgenol* 172:59–64
33. MATSUI O, Kadoya M, YOSHIKAWA J, Gabata T, TAKASHIMA T, Demachi H (1994) Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: Local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 33[Suppl]:S84–S88

34. TAKENAKA K, Yoshida K, NISHIZAKI T, Korenaga D, HIROSHIGE K, Ikeda T, Sugimachi K (1995) Postoperative prophylactic lipiodolization reduces the intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 169:400–404
35. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire (1995) A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332:1256–1261
36. LU W, Li Y, He X, Chen Y (2003) 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* 50:2079–2083
37. Horiguchi Y, Itoh M, Takagawa H, Imai H, Kamei A, Sekoguchi B, Nagamura Y (1992) Assessment of chemoembolization therapy for primary liver cancer using a stabilized adriamycin-lipiodol suspension. *Cancer Chemother Pharmacol* 31[Suppl]:S60–S64
38. Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, Sakaguchi H, Hirohashi S, Nishimura Y, Guo Q, Ohishi H, Nagano N, Yoshioka T (1994) Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: Follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol* 33[Suppl]:S60–S68
39. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, Kim CY (1996) Hepatic tumors: Predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 198:33–40
40. Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N, Raby N, Metivier EM, Summers L, Harper P, Williams R (1991) Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial adriamycin for hepatocellular carcinoma: Effect of coadministration of lipiodol. *J Hepatol* 13:120–127
41. Jaeger HJ, Mehring UM, Castaneda F, Hasse F, Blumhardt G, Loehlein D, Mathias KD (1996) Sequential transarterial chemoembolization for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19:388–396
42. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM (1988) Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 94:453–456
43. Monna T, Kanno T, Marumo T, Harihara S, Kuroki T, Yamamoto S, Kobayashi N, Sato M, Nakamura K, Nakatsuka H, Onoyama Y, Yamada R

- (1982) A comparison of transcatheter arterial embolization with one shot therapy for the patients with hepatic cell carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 17:542–549
44. Hurwitz, HI, Fehrenbacher, L, Hainsworth, JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3502.
45. YAMASHITA Y, Torashima M, OGUNI T, Yamamoto A, HARADA M, Miyazaki T, TAKAHASHI M (1993) Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 18:352–356
46. IKEDA K, Saitoh S, KOIDA I, Tsubota A, ARASE Y, Chayama K, KUMADA H (1995) A prospective randomized evaluation of a compound of tegafur and uracil as an adjuvant chemotherapy for hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Am J Clin Oncol* 18:204–210
47. CASTELLS A, Bruix J, AYUSO C, Bru C, MONTANYA X, Boix L, RODES J (1995) Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. *J Hepatol* 22:410–415
48. HWANG TL, Chen MF, LEE TY, Chen TJ, LIN DY, Liaw YF (1987) Resection of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization: Reevaluation of the advantages and disadvantages of preoperative embolization. *Arch Surg* 122:756–759
49. BISMUTH H, Morino M, SHERLOCK D, Castaing D, MIGLIETTA C, Cauquil P, Roche A (1992) Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 163:387–394

## **ANEXOS**

Anexo A. Formularios

TRATAMIENTO CON QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL DEL  
HEPATOCARCINOMA U OTRAS NEOPLASIAS METASTASICAS AL HIGADO  
CON PRIMARIO CONTROLADO. UN ESTUDIO OBSERVACIONAL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER- UIS

BUCARAMANGA-COLOMBIA

FORMATO DE RECOLECCION CARACTERISTICAS BASALES

1. IDENTIFICACION

NOMBRE: \_\_\_\_\_

H.C. \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO: MASCULINO  FEMENINO

PESO (kg) \_\_\_\_\_ TALLA (cm) \_\_\_\_\_ SC \_\_\_\_\_

TELEFONO \_\_\_\_\_

DIRECCION \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO (BIOPSIA Y/O CITOLOGIA):

HEPATOCARCINOMA: 1 \_\_\_\_\_ CA DE COLON METASTASICO A HIGADO CON  
PRIMARIO CONTROLADO 2 \_\_\_\_\_ OTROS: CUAL \_\_\_\_\_

FECHA DEL DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DIA \_\_\_\_\_ MES \_\_\_\_\_ AÑO  
\_\_\_\_\_

2. SINTOMAS RELACIONADOS CON EL TUMOR

2.1 ASINTOMATICO

**2.2 SINTOMATICO:**

2.2.1 ASCITIS  2.2.2 DOLOR ABDOMINAL

2.2.3 SINDROME CONSTITUCIONAL

3. LABORATORIOS: Anotar los laboratorios mas recientes en relación al  
procedimiento, no mayores de 4 semanas.

- 3.3.1 BILIRRUBINA SERICA TOTAL (mg/dl) \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.2 ALFAFETOPROTEINA SERICA \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.3 ANTIGENO DE SUPERF PARA HEPATITIS B: POSITIVO \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.4 ANTIGENO DE SUPERF PARA HEPATITIS B: NEGATIVO \_\_\_\_\_
- 3.3.5 SGOT (AST) \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.6 SGPT (ALT) \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.7 TIEMPO DE PROTROMBINA \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.8 FOSFATASA ALCALINA \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.9 CREATININA SERICA \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.10 DEPURACION DE CREATININA (ml/min) \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.11 ALBUMINA SERICA \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.12 HEPATITIS C: SI \_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.13 HEPATITIS C: NO \_\_\_\_\_
- 3.3.14 GAMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA: SI \_\_\_\_\_ NH \_\_\_\_\_
- 3.3.15 GAMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA: NO \_\_\_\_\_

4.1 CIRROSIS ALCOHOLICA: SI \_\_\_\_\_

4.2 CIRROSIS ALCOHOLICA: NO \_\_\_\_\_

## 5. ESTADIO TUMORAL POR TOMOGRAFIA

5.1 SOLITARIO \_\_\_\_\_

5.2 MULTINODULAR:

5.2.1 DOS NODULOS \_\_\_\_\_

5.2.2 MAS DE DOS NODULOS \_\_\_\_\_

5.2.3 DIFUSO \_\_\_\_\_

## 6. CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

6.1 DIAMETRO DEL NODULO PRINCIPAL (mm) \_\_\_\_\_

6.2.3 ENFERMEDAD BILOBAR: SI \_\_\_\_\_

6.3 CLASE CHILD-PUGH

6.3.1 CLASE CHILD-PUGH A (excelente nutrición, sin ascitis, sin encefalopatía, bilirrubina <2mg/dl, albumina > 3.5 mg/dl, %TPT >70%): \_\_\_\_

6.3.2 CLASE CHILD-PUGH B (buena nutrición, mínima ascitis, mínima encefalopatía, bilirrubinas 2-3 mg/dl, albúmina 2.8-3.5 mg/dl, %PTT 40-70%): \_\_\_\_

#### 6.4 ESTADO OKUDA

6.4.1 ESTADO OKUDA I (el diámetro mas largo del tumor es menor del 50% del diámetro mas grande del hígado, sin ascitis, albúmina >3mg/dl, bilirrubina <3mg/dl): \_\_\_\_

6.4.2 ESTADO OKUDA II (el diámetro mas largo del tumor es mayor del 50% del diámetro mas largo del hígado, ascitis clínicamente detectable, albúmina <3mg/dl, bilirrubinas >3 mg/dl): \_\_\_\_

#### 6.5 ESTADO BCLC

6.5.1 ESTADO BCLC B: \_\_\_\_

6.5.2 ESTADO BCLC C: \_\_\_\_

#### 7. CLASE FUNCIONAL

0 \_\_\_\_ 1 \_\_\_\_ 2 \_\_\_\_ 3 \_\_\_\_

#### 8. MEDICAMENTOS ANALGESICOS CONCOMITANTES

1. MEDICAMENTO \_\_\_\_\_ DOSIS

\_\_\_\_\_

2. MEDICAMENTO \_\_\_\_\_ DOSIS

\_\_\_\_\_

3. MEDICAMENTO \_\_\_\_\_ DOSIS

\_\_\_\_\_

4. MEDICAMENTO \_\_\_\_\_ DOSIS

\_\_\_\_\_

5. MEDICAMENTO \_\_\_\_\_ DOSIS

\_\_\_\_\_

**Anexo B. FORMATO DE RECOLECCION CICLO 1 DE QUIMIOEMBOLIZACION (MES 2)**

**TRATAMIENTO CON QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL DEL HEPATOCARCINOMA U OTRAS NEOPLASIAS METASTASICAS AL HIGADO CON PRIMARIO CONTROLADO. UN ESTUDIO OBSERVACIONAL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER- UIS**

**BUCARAMANGA-COLOMBIA**

**FORMATO DE RECOLECCION CICLO 1 DE QUIMIOEMBOLIZACION (MES 2)**

**1. QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL:**

FECHA DE INICIO DE LA ADMINISTRACION: DIA \_\_\_ MES \_\_\_ AÑO \_\_\_

CISPLATINO: \_\_\_ MILIGRAMOS DOSIS TOTAL

DOXORRUBICINA: \_\_\_ MILIGRAMOS DOSIS TOTAL

HUBO RETARDO EN LA APLICACIÓN DEL CICLO? SI \_\_\_ NO \_\_\_

SI SI, ANOTAR LA CAUSA:

\_\_\_\_\_

**2. PRESENCIA DE EVENTOS ADVERSOS:**

DESCRIPCION DEL EVENTO ADVERSO

RELACIONADO CON LA MEDICACION: SI \_\_\_ NO \_\_\_

RELACIONADO CON EL PROCEDIMIENTO: SI \_\_\_ NO \_\_\_

ACCION TOMADA

FECHA DE INICIACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_ MES \_\_\_ AÑO \_\_\_

FECHA DE CULMINACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_ MES \_\_\_ AÑO \_\_\_

EVENTO ADVERSO SERIO: SI \_\_\_ NO \_\_\_

DESCRIPCION DEL EVENTO ADVERSO

RELACIONADO CON LA MEDICACION: SI \_\_\_ NO \_\_\_

RELACIONADO CON EL PROCEDIMIENTO: SI \_\_\_ NO \_\_\_

ACCION TOMADA

\_\_\_\_\_

FECHA DE INICIACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO

FECHA DE CULMINACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_

EVENTO ADVERSO SERIO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

DESCRIPCION DEL EVENTO ADVERSO

RELACIONADO CON LA MEDICACION: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

RELACIONADO CON EL PROCEDIMIENTO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

ACCION TOMADA

FECHA DE INICIACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO

FECHA DE CULMINACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_

EVENTO ADVERSO SERIO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

## 2. SINTOMAS RELACIONADOS CON EL TUMOR

ASINTOMATICO

### **SINTOMATICO:**

ASCITIS  DOLOR ABDOMINAL  SINDROME

CONSTITUCIONAL

## 3. LABORATORIOS:

BILIRRUBINA SERICA TOTAL \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

ALFAFETOPROTEINA SERICA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

ANTIGENO DE SUPERF PARA HEPATITIS B: POSITIVO \_\_\_\_ NEGATIVO

\_\_\_\_ NH \_\_\_\_

ALANINA- AMINOTRANSFERASA SERICA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

TIEMPO DE PROTROMBINA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

FOSFATASA ALCALINA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

CREATININA SERICA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

ALBUMINA SERICA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

HEPATITIS C: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

GAMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

4. ESTADIO TUMORAL POR TOMOGRAFIA

SOLITARIO \_\_\_\_\_

MULTINODULAR:

DOS NODULOS \_\_\_\_\_ MAS DE DOS NODULOS \_\_\_\_\_ DIFUSO \_\_\_\_\_

5. CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

DIAMETRO DEL NODULO PRINCIPAL (mm) \_\_\_\_\_ ENFERMEDAD BILOBAR:

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ CLASE CHILD-PUGH A: \_\_\_\_\_ B: \_\_\_\_\_ ESTADO OKUDA I: \_\_\_\_\_ II \_\_\_\_\_

ESTADO BCLC B: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_

6. CLASE FUNCIONAL

0 \_\_\_\_\_ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

**Anexo C. CICLO 2 DE QUIMIOEMBOLIZACION (MES 6)**

**TRATAMIENTO CON QUIMIOEMBOLIZACION ARTERIAL DEL  
HEPATOCARCINOMA U OTRAS NEOPLASIAS METASTASICAS AL HIGADO  
CON PRIMARIO CONTROLADO. UN ESTUDIO OBSERVACIONAL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER- UIS**

**BUCARAMANGA-COLOMBIA**

**CICLO 2 DE QUIMIOEMBOLIZACION (MES 6)**

**1. QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL:**

FECHA DE INICIO DE LA ADMINISTRACION: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_

CISPLATINO: \_\_\_\_ MILIGRAMOS DOSIS TOTAL

DOXORRUBICINA: \_\_\_\_ MILIGRAMOS DOSIS TOTAL

HUBO RETARDO EN LA APLICACIÓN DEL CICLO? SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

SI SI, ANOTAR LA CAUSA:

\_\_\_\_\_

**2. PRESENCIA DE EVENTOS ADVERSOS:**

DESCRIPCION DEL EVENTO ADVERSO

RELACIONADO CON LA MEDICACION: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

RELACIONADO CON EL PROCEDIMIENTO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

ACCION TOMADA

FECHA DE INICIACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_

FECHA DE CULMINACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_

EVENTO ADVERSO SERIO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

DESCRIPCION DEL EVENTO ADVERSO

RELACIONADO CON LA MEDICACION: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

RELACIONADO CON EL PROCEDIMIENTO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

ACCION TOMADA

\_\_\_\_\_

FECHA DE INICIACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO

FECHA DE CULMINACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_

EVENTO ADVERSO SERIO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

DESCRIPCION DEL EVENTO ADVERSO

RELACIONADO CON LA MEDICACION: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

RELACIONADO CON EL PROCEDIMIENTO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

ACCION TOMADA

FECHA DE INICIACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO

FECHA DE CULMINACION DEL EVENTO ADVERSO: DIA \_\_\_\_ MES \_\_\_\_ AÑO \_\_\_\_

EVENTO ADVERSO SERIO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

## 2. SINTOMAS RELACIONADOS CON EL TUMOR

ASINTOMATICO

### **SINTOMATICO:**

ASCITIS  DOLOR ABDOMINAL  SINDROME

CONSTITUCIONAL

## 3. LABORATORIOS:

BILIRRUBINA SERICA TOTAL \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

ALFAFETOPROTEINA SERICA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

ANTIGENO DE SUPERF PARA HEPATITIS B: POSITIVO \_\_\_\_ NEGATIVO

\_\_\_\_ NH \_\_\_\_

ALANINA- AMINOTRANSFERASA SERICA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

TIEMPO DE PROTROMBINA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

FOSFATASA ALCALINA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

CREATININA SERICA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

ALBUMINA SERICA \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

HEPATITIS C: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

GAMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_ NH \_\_\_\_

5. ESTADIO TUMORAL POR TOMOGRAFIA

SOLITARIO \_\_\_\_\_

MULTINODULAR:

DOS NODULOS \_\_\_\_\_ MAS DE DOS NODULOS \_\_\_\_\_ DIFUSO \_\_\_\_\_

6. CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

DIAMETRO DEL NODULO PRINCIPAL (mm) \_\_\_\_\_ ENFERMEDAD BILOBAR:

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ CLASE CHILD-PUGH A: \_\_\_ B: \_\_\_ ESTADO OKUDA I: \_\_\_ II \_\_\_\_\_

ESTADO BCLC B: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_

8. CLASE FUNCIONAL

0 \_\_\_\_\_ 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

## Anexo D. CARACTERÍSTICAS BASALES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

CASO	EDAD	TUMOR DOMINANTE (CM)	SINTOMAS	AFP	GOT	GPT	DEP CREAT	CHILD-PUGH	OKUDA/CLIP	ESTADO FUNC	COMORBILIDADES
1 M	69	Hepatocarcinoma 12.5 x 8.5	Dolor abdominal GRADO 2	GRADO 2	GRADO 2	GRADO 2	60 ML/MIN	A	I/2	0	ENFERMEDAD DIVERTICULAR DIABETES MELLITUS
2 H	73	Hepatocarcinoma 7.7 X 6.9	Síndrome constitucional y dolor abdominal GRADO 2	1.3 U/ML	GRADO 0	GRADO 0	94.2 ML/MIN	A	I/0	1	NO
3 M	47	Tumor carcinoide 12X 10	Diarrea crónica GRADO 4	NA	GRADO 0	GRADO 0		A	I	1	NO
4 H	75	CA colon confinado a hígado 7,5 X 6.9	Dolor abdominal GRADO 2	NA	GRADO 0	GRADO 0	129.38 ML/MIN	A	I	0	NO
5 M	74	Colangio-carcinoma 3 X 1.7	Dolor abdominal GRADO 2	NA	GRADO 1	GRADO 1		A	I	0	ANTECEDENTE RESECCION MENINGIOMA, HTA, TABAQUISMO PESADO
6 M	67	Colangio-carcinoma 4,6 X 9.4	Dolor abdominal Síndrome Constitucional GRADO 2	NA	GRADO 1	GRADO 0	58 ML/MIN	A	I	1	NO

M= mujer, H=hombre, AFP: alfafetoproteína, GOT, GPT=transaminasas, NA= No aplica

**TIPO DE RESPUESTA CON CADA CICLO DE QUIMIOEMBOLIZACION. EXPERIENCIA CON 12 CICLOS DE QEA**

Paciente No.	Dx histopatolog	QT intra-arterial	QT sistematica	Tamaño tumoral inicial	Respuesta post primer ciclo	Tamaño tumoral inicial	Respuesta post segundo ciclo	Tamaño tumoral inicial	Respuesta post tercer ciclo	Tamaño tumoral inicial	Respuesta post IV ciclo	Sobrevida en meses
<b>1. Mujer</b>	Hepatocarcinoma	Doxo Cisplat	No	12.5 * 8.5 cm	RP 50%	13 cm PDRCD	RP 54%	16 cm PDRCD	PR 82%			Mayor de 23 meses
<b>2. Hombre</b>	Hepatocarcinoma	Doxo Cisplat	No	7.7*6.9 cm	RC	7.5*8.5 cm	EE	7.5*8.5 cm	RP 93%			9 meses, no muerte oncológica
<b>3. Mujer</b>	Tumor carcinoide	Doxo	5 FU Leucovorin	12*10 cm	RP 36%	13.2*9.6 cm	EE	10*10 cm	RP 70%	10*10 cm	P	16 meses, ultimo control
<b>4. Hombre</b>	Adenocarcinoma de sigmoides metastático a hígado	Doxo Mitomic Cisplat	No	7.5*6.9 cm	P							3 meses por progresión
<b>5. Mujer</b>	Colangio-carcinoma	5 FU Carbop Mitoxant	No se logra aplicación por arteriosclerosis severa									
<b>6. Mujer</b>	Colangio-carcinoma	Doxo carbopl	5 FU Gemcitabina	4.6*9.4 cm	RP 50%							5 meses al momento

RC= respuesta completa, RP= respuesta parcial, EE= Enfermedad estable, P= Progresión. 5-fu= 5-fluorouracilo.

**MEJOR RESPUESTA ALCANZADA DURANTE TODO EL TRATAMIENTO**

<b>Paciente #/ Ciclo #</b>	<b>diagnostico</b>	<b>Mejor respuesta alcanzada</b>
<b>1/3</b>	<b>hepatocarcinoma</b>	<b>82%</b>
<b>2/3</b>	<b>hepatocarcinoma</b>	<b>93%</b>
<b>3/3</b>	<b>carcinoide</b>	<b>70%</b>
<b>4/1</b>	<b>CA colon confinado a hígado</b>	<b>Progresión</b>
<b>5/1</b>	<b>colangiocarcinoma</b>	<b>50%</b>
<b>6</b>	<b>colangiocarcinoma</b>	<b>NA</b>

NA= no aplicable

**TOXICIDAD Y ESTADO FUNCIONAL DURANTE EL TRATAMIENTO. EXPERIENCIA CON 12 CICLOS DE QEA**

PTE	CICLO	TIPO QEA	NOMBRE TOXICIDAD	GRADO MAX. TOXICIDAD	EDO FUNCIONAL OMS - SINTOMATOLOGIA	CAUSA RETARDO APLICACIÓN CICLO
1	I	DOXO-CIS	Vomito	2	1 - SIN DOLOR	
			Transaminasas (GOT)	4		
			Mucositis	3		
			Diarrea	3		
			Síndrome post-QEA	2		
	II	DOXO-CIS	Transaminasas (GOT)	3	1 - SIN DOLOR	Fistula rectovaginal (Enfermedad diverticular) Colostomía
			Fosfatasa alcalina	3		
			Depuración de creatinina	2		
	III	DOXO-CARB	Transaminasas (GOT-GPT)	3	1 - SIN DOLOR	
2	I	DOXO-CIS	Transaminasas (GOT-GPT)	Limites Normales	1	
	II	DOXO-CIS	Transaminasas (GOT)	1	1 - SIN DOLOR	
			AFP	2		
	III	DOXO-CIS	Sin Toxicidad		1 - CONTROL DOLOR CON ANALGÉSICO	

PTE	CICLO	TIPO QEA	NOMBRE TOXICIDAD	GRADO MAX. TOXICIDAD	EDO FUNCIONAL OMS - SINTOMATOLOGIA	CAUSA RETARDO APLICACIÓN CICLO
3	I	DOXO + QTS	Sin toxicidad		1 - asintomática	
	II	DOXO + QTS	Creatinina	1	1 - asintomática	
			Transaminasas (GPT)	1		
	III	DOXO + QTS	Sin toxicidad		0 - asintomática	
	IV	DOXO + QTS	Sin toxicidad		1 - asintomática	
4	I	DOXO - CIS-MITOMICINA	vomito	1	1 - DOLOR	
			Transaminasas (GOT)	2		
5	I	DOXO-CARB	Depuración de creatinina	2	0 - asintomática	

Nótese la ausencia de toxicidad hematológica. La mayoría de los efectos tóxicos fueron de origen hepático.

**DOXO=**Doxorrubicina, **CIS=Cisplatino**, **CARB=Carboplatino**, **QTS=Quimioterapia Sistémica**, **QEA=quimioembolización arterial**

