

AJR 2014; 202:744–751

Local Recurrence After Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: Uptake of Gadoxetic Acid as a New Prognostic Factor

Hideki Ishimaru^{1,2,3}
Kazuaki Nakashima¹
Takayuki Sakugawa¹
Ayami Sakamoto¹
Yohjiro Matsuoka¹
Kazuto Ashizawa⁴
Masataka Uetani³

REUNIÃO BIBLIOGRÁFICA
12 DE MAIO DE 2014

ISABEL CANDELÁRIA
3º INTERNATO COMPLEMENTAR EM RADIOLOGIA
SERVIÇO DE IMAGEM MÉDICA
DIRECTOR: PROF FILIPE CASEIRO ALVES

Súmula do artigo



- Objectivos
- Introdução
- Material e Métodos
- Resultados
- Discussão
- Conclusão

Objectivos



- Avaliar as diferenças de susceptibilidade à realização de quimioembolização transarterial (TACE), entre hepatocarcinomas (CHC) com elevada e baixa captação de ácido gadoxético, em fase hepato-biliar

Introdução



Ácido gadoxético (Primovist):

- Contraste hepato-específico com 50% de excreção biliar
- Captação hepatocitária: OATP8
- Natureza bifásica – permite definir lesões sem captação hepato-biliar (CHC típico) como áreas hipointensas
- OATP8 – 5 a 10% dos CHC expressam este polipeptídeo (hiperintensos em fase hepato-biliar)

Introdução



OATP8:

- Transporte de alguns anti-neoplásicos (metotrexato, paclitaxel, docetaxel)
 - Pode influenciar quimiossensibilidade de alguns CHC
 - ↓ da expressão: resistência à QT
 - ↑ da expressão: sensibilidade à QT e captação de ácido gadoxético
- Esta relação permanece incerta

Introdução



TACE:

- Opção terapêutica mais usada no tratamento de CHC irressecável
- Obstrução arterial induz necrose isquêmica do tumor e impede *washout* dos antineoplásicos usados

Material e Métodos



- Realizado estudo retrospectivo de todos os doentes com CHC submetidos a RM com ácido gadoxético pré-TACE, entre Junho de 2008 e Julho de 2012

Critérios de inclusão:

- Ausência de tratamento prévio
- Cirrose hepática (Child-Pugh A ou B)
- Estádio A ou B da classificação de Barcelona (BCLC)
- Sem invasão vascular

Critérios de exclusão:

- Ausência de RM com ácido gadoxético pré-TACE

Material e Métodos



- 100 Doentes, apenas 60 incluídos (43M; 17F)
40-85 anos (média 68,4)
- 19 doentes com nódulo solitário:
 - ✓ 2 recusaram cirurgia; 17 não candidatos a cirurgia*
- 41 doentes com múltiplos nódulos:
 - ✓ 27 doentes com estágio avançado (estádio B da BCLC)
 - ✓ 14 doentes com estágio inicial (estádio A da BCLC)**

*pelo menos um dos seguintes: trombocitopenia, ascite volumosa, má função hepática, idade avançada (>80A)

** não elegíveis para TACE (tumor >3cm, proximidade a grandes vasos ou vesícula biliar, ascite volumosa)

Material e Métodos



- **Diagnóstico de CHC:**
- Três doentes submetidos a biópsia
- Restantes casos – dois métodos de imagem concordantes para dx de CHC (TC e RM):
 - ✓ lesões com comportamento hipervascular (marcado realce em fase arterial e washout)
 - ✓ se captação homogênea de ácido gadoxético: visualização de halo hipointenso em fase hepato-biliar (pseudocápsula)

Material e Métodos



- **Estudo dinâmico (RM com ácido gadoxético)**
- Realizado pré-TACE (média de 33,9 dias)
- Caracterização e estadiamento das lesões

- Equipamento: Intera Achieva 1,5T Philips

- Protocolo:
 - ✓ Estudo dinâmico (art/portal/eq) e fase hepato-biliar em ponderação T1 GRE 3D FS
 - ✓ FOV: 350mm; TR/TE 3,6/1,7; flip angle 10°
 - ✓ Espessura de 4mm
 - ✓ Matriz 352x352

- 0,25mmol/ml de Primovist, 1ml/s + 20 ml de soro

Material e Métodos



- **Análise de imagem**
- 2 radiologistas experientes
- Mensurada a intensidade de sinal (SI) das lesões e parênquima circundante, em fase hepato-biliar
- Calculado o rácio de realce através da fórmula:
$$(SI\ nod/SI\ par)_{hbph} / (SI\ nod/SI\ par)_{unenhanced}$$
- Avaliação retrospectiva dos nódulos:

Realce relativo >1: CHC com elevada captação de contraste

Realce relativo <1: CHC com baixa captação de contraste

Material e Métodos



- TACE
- ✓ Todos os procedimentos foram realizados por dois radiologistas de intervenção
- ✓ Pré-quimioembolização: foi realizada ASD para avaliar artérias hepáticas
- ✓ Se CHC em localização subfrénica(S7/S8): arteriografia selectiva da frénica inferior

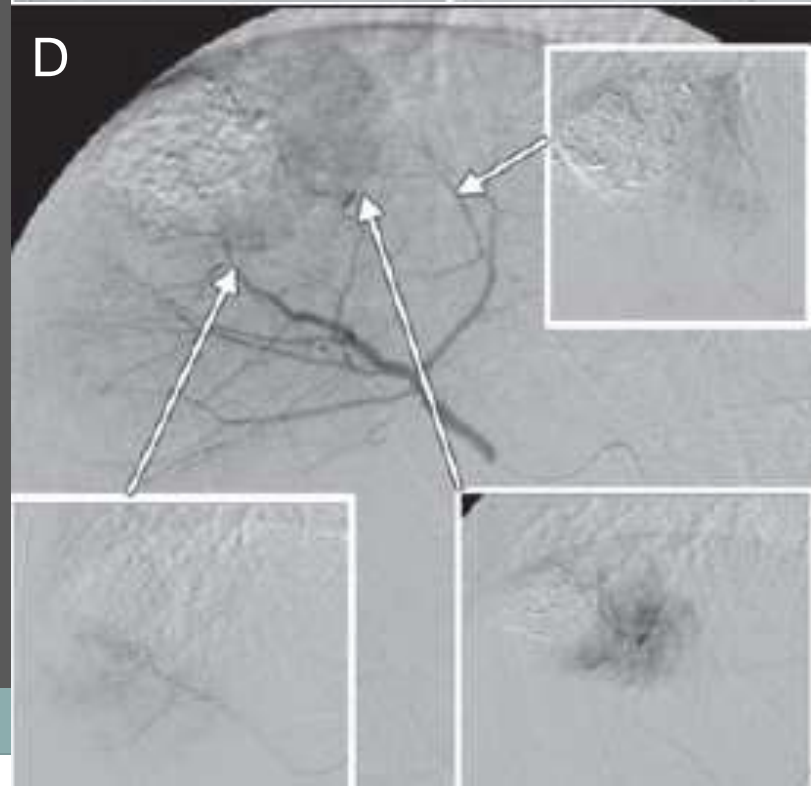
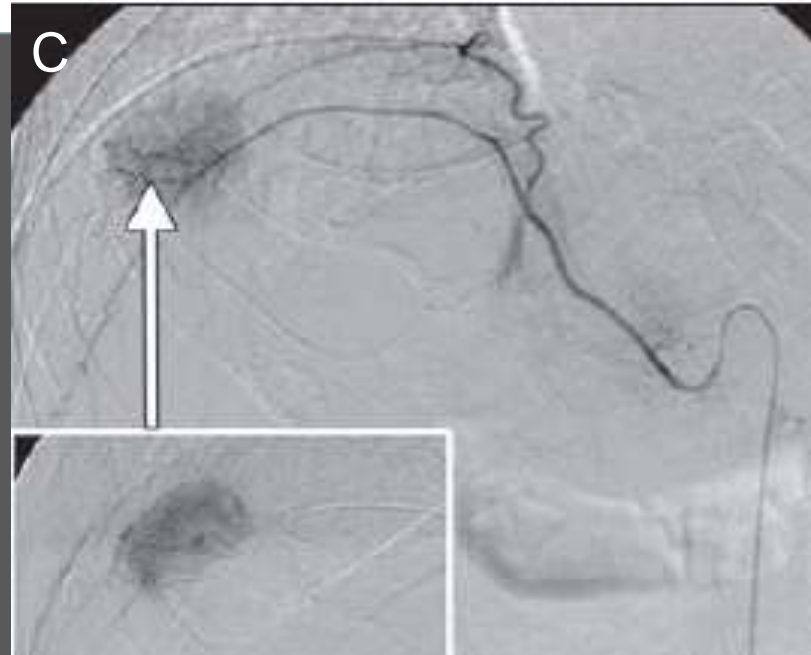
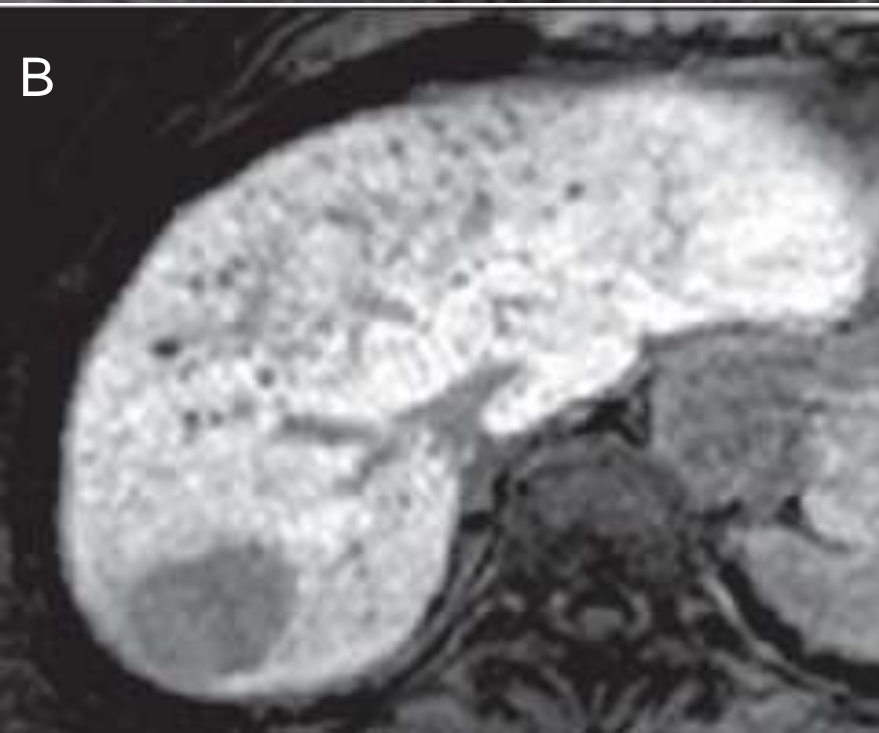
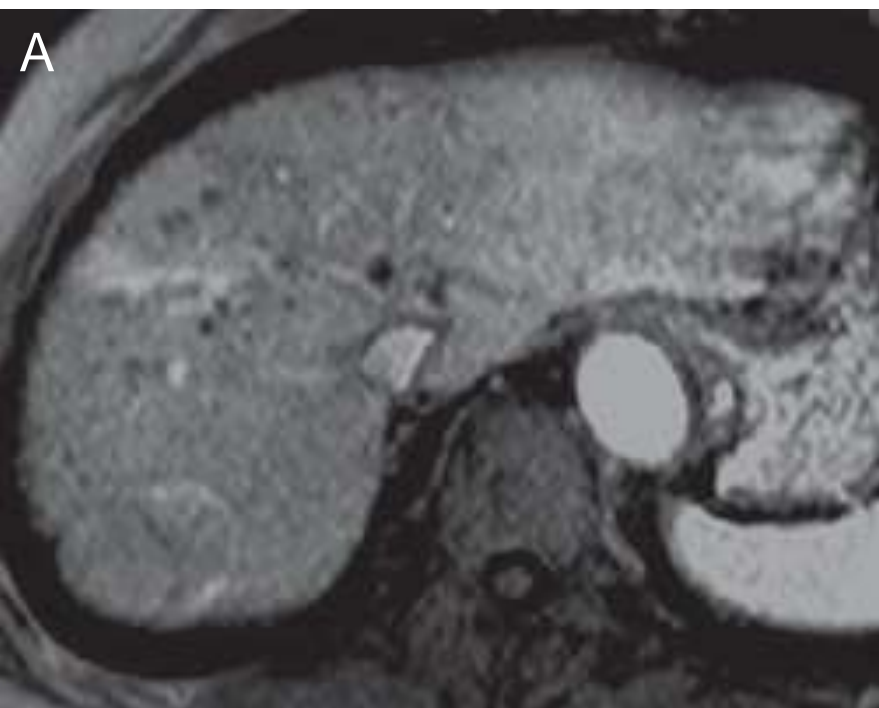
- **Administrado 1-10ml de Lipiodol + 5-10ml de Iopamidol 300 + 10-30mg de epirrubicina + 8-10mg de mitomicina C**
- **Gelpart com partículas com 1mm**

Material e Métodos



- TACE
- ✓ Se tumor vascularizado por >2 vasos: cada vaso era embolizado em separado
- ✓ Se lesões múltiplas: embolização realizada em função das dimensões (máximo de 7 lesões por sessão)
- Pós-TACE(*)
- ✓ Avaliação da acumulação de lipiodol (TC)
- ✓ Áreas “não terapêuticas”: TACE adicional via outra artéria nutritiva

* *Apenas foram incluídos nódulos que demonstraram acumulação heterogênea de lipiodol (necrose tumoral)*

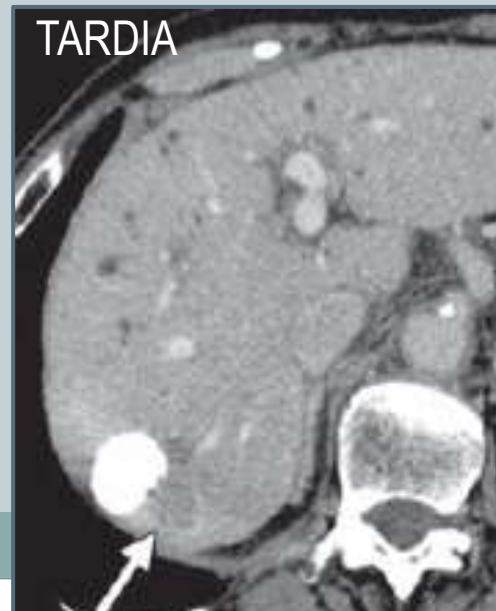
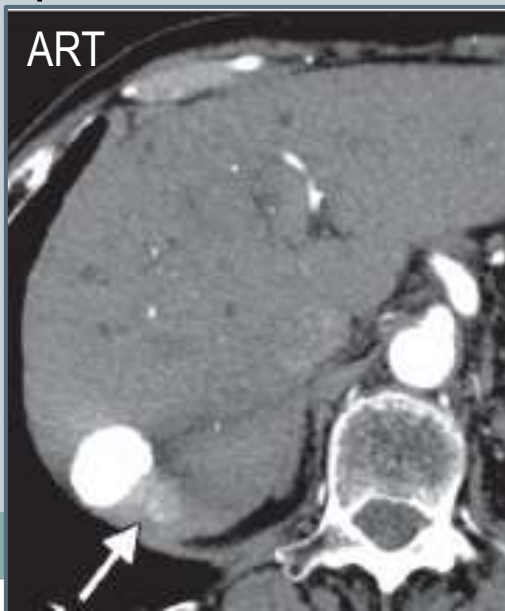


Material e Métodos



- **Recorrência local**

- ✓ Reavaliação a 3-6 meses pós TACE (CT ou RM);
- ✓ Determinada pela presença de realce precoce em fase arterial e *washout* em fase tardia no interior ou margens da massa tumoral;
- ✓ Follow up médio de 16,4 meses



Material e Métodos



- **Análise estatística:**
 - ✓ Teste χ^2 (avaliação comparativa entre grupos)
 - ✓ Teste t de Student (avaliar idade, tamanho das lesões e número de vasos nutritivos)
 - ✓ Curvas de Kaplan-Meier (avaliar recorrência para cada grupo)
 - ✓ Modelo de regressão de Cox univariável (avaliação de captação intratumoral de ácido gadoxético e outras variáveis prognósticas)

Todas as variáveis com $p < 0,05$ foram consideradas como tendo significado estatístico

Resultados

TABLE 1: Profiles of the 100 Enrolled Hepatocellular Carcinoma (HCC) Nodules

Characteristic	High-Uptake HCCs (<i>n</i> = 19)	Low-Uptake HCCs (<i>n</i> = 81)	<i>p</i>
Relative enhancement ratio, mean ± SD	1.12 ± 0.10	0.79 ± 0.08	
Size (cm), mean ± SD (range)	2.5 ± 1.3 (0.8–7.0)	2.9 ± 1.8 (0.8–8.0)	0.47
Solitary lesions in the patients	2	24	0.16
One of multiple lesions	17	57	
Central location	43	157	0.95
No. of feeding arteries, mean ± SD	1.57 ± 0.8	1.87 ± 1.1	0.21
Extrahepatic arterial supply	0	5	0.60
Iodized oil accumulation in the noncancerous tissue completely surrounding the lesion	97	246	0.14

Note — Unless otherwise noted, data are numbers of nodules.

Resultados

TABLE 2: Profiles of 60 Patients With Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Characteristic	Patients With High-Uptake HCCs (<i>n</i> = 12) ^a	Patients With Low-Uptake HCCs (<i>n</i> = 48)	<i>p</i>
Age (y), mean ± SD	66.0 ± 8.8	69.0 ± 11.6	0.33
Sex			
Male	9	34	0.94
Female	3	14	
Child-Pugh cirrhosis class			
A	8	24	0.47
B	4	24	
Cause of cirrhosis			
Hepatitis B virus	4	9	0.48
Hepatitis C virus	6	28	0.60
Alcoholic	1	4	0.55
Other	1	7	0.92
Positive for α-fetoprotein	4	20	0.84
Positive for prothrombin induced by vitamin K absence or agonist II	12	28	0.02
Barcelona Clinic Liver Cancer stage			0.04
A	3	30	
B	9	18	

Note—Unless otherwise noted, data are number of patients.

^aNine patients who had both high- and low-uptake HCCs were included.

Resultados

TABLE 3: Predicting Local Recurrence With a Univariate Cox Proportional Hazard Analysis

Variable	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>
Child-Pugh Class A		
Yes		
No	1.77 (0.88–3.55)	0.11
Barcelona Clinic Liver Cancer stage A		
Yes		
No	1.23 (0.59–2.55)	0.58
Tumor size (cm)	1.31 (1.11–1.55)	< 0.01
Intratumoral high uptake of gadoxetic acid		
Yes		
No	10.09 (1.37–74.14)	0.02
Central location		
Yes	1.74 (0.78–3.90)	0.18
No		
No. of feeding arteries	1.55 (1.15–2.10)	< 0.01
Extrahepatic arterial supply		
Yes	1.73 (0.52–5.75)	0.37
No		
Iodized oil accumulation in the noncancerous tissue completely surrounding the lesion		
Yes		
No	2.44 (1.05–5.69)	0.04

Resultados



TABLE 4: Predicting Local Recurrence With a Multivariate Cox Proportional Hazard Analysis

Variable	Hazard Ratio (95% CI)	<i>p</i>
Tumor size (cm)	1.20 (0.96–1.48)	0.11
Intratumoral high uptake of gadoxetic acid		
Yes		
No	9.24 (1.25–68.28)	0.03
No. of feeding arteries	1.27 (0.88–1.83)	0.21
Iodized oil accumulation in the noncancerous tissue completely surrounding the lesion		
Yes		
No	1.66 (0.68–4.03)	0.27

Resultados

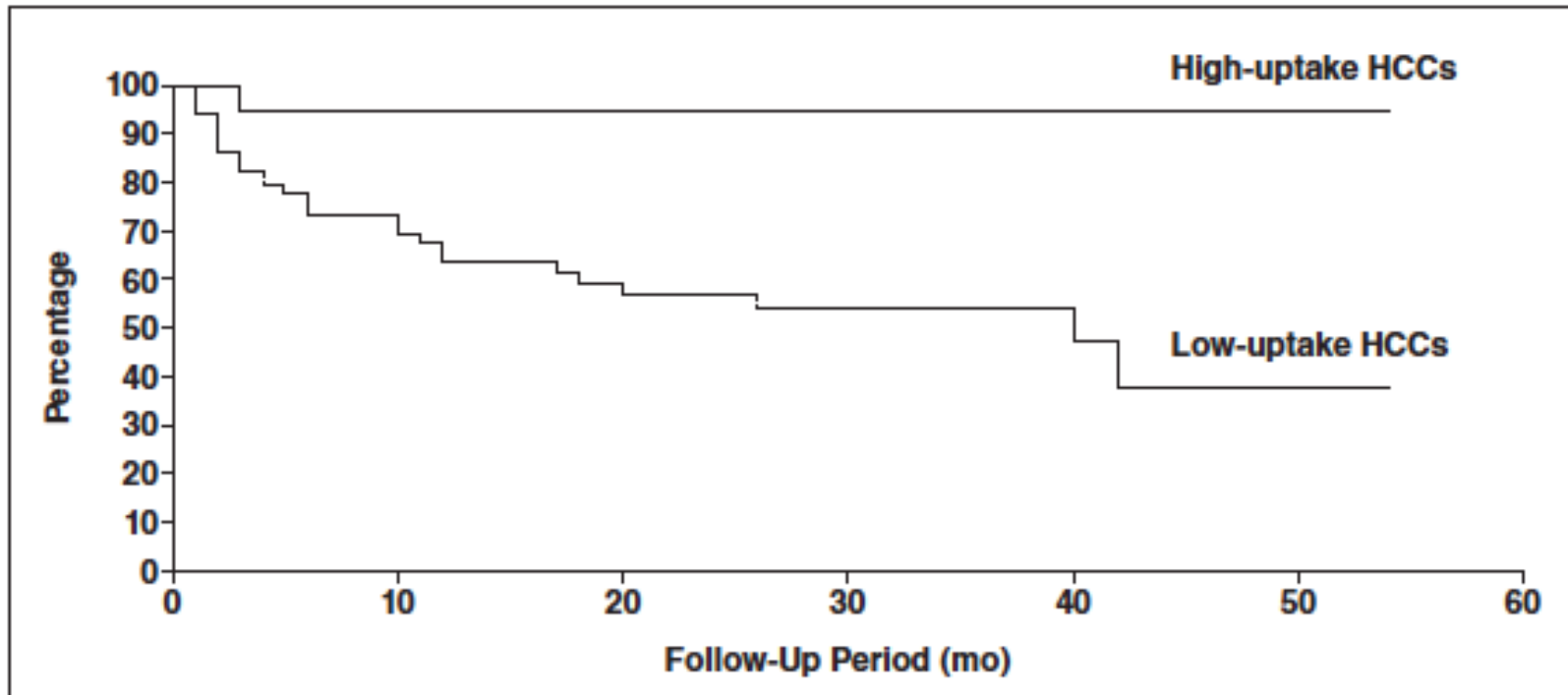


Fig. 3—Kaplan-Meier curves show local recurrence-free rates for low-uptake and high-uptake hepatocellular carcinomas (HCCs).

- *Tempo livre de doença para todos os nódulos tratados foi de 70% a 1 ano e 63% a 3 anos*

Discussão



- Resposta completa à TACE em CHC com <5cm descrita na literatura é de 30-60% (neste estudo foi de 63% a 3 anos)
- Dimensão e localização do tumor, bem como a acumulação de lipiodol são factores que afectam a recorrência local
- Este estudo demonstra que a acumulação intra-tumoral de ácido gadoxético pode servir de factor prognóstico pós-TACE
- Mecanismo de captação de alguns anti-neoplásicos não está inteiramente compreendido, excepto para metotrexato e paclitaxel (substratos do OATP8)
- Na literatura, CHC hiperintenso (equiparável aos CHC com elevada captação de ácido gadoxético) apresenta menor taxa de recorrência local

Discussão



- Limitações:

- ✓ Em 100 doentes, apenas 3 foram submetidos a biópsia (taxa de CHC pouco diferenciados é desconhecida na amostra)



guidelines da American Association for the Study of Liver Diseases (características imagiológicas típicas obviam a necessidade de biópsia)

- ✓ Apenas foi avaliada a taxa de recorrência local (não foi avaliada a sobrevivência no follow up)

- ✓ *Follow up* curto (média de 16,4 meses)

Conclusão



- TACE pode servir para controlo local de CHC que demonstram elevada captação de ácido gadoxético, embora o mecanismo exacto desta resposta não esteja inteiramente compreendido

Local Recurrence After Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: Uptake of Gadoxetic Acid as a New Prognostic Factor

AJR 2014; 202:744–751

REUNIÃO BIBLIOGRÁFICA
12 DE MAIO DE 2014

ISABEL CANDELÁRIA
3º INTERNATO COMPLEMENTAR EM RADIOLOGIA
SERVIÇO DE IMAGEM MÉDICA
DIRECTOR: PROF FILIPE CASEIRO ALVES